



①⑨ **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 198 07 993 A 1**

⑤① Int. Cl.⁶:
C 07 D 471/04
A 61 K 31/645
// (C07D 471/04,
221:00,209:00)

②① Aktenzeichen: 198 07 993.1
②② Anmeldetag: 26. 2. 98
④③ Offenlegungstag: 2. 9. 99

DE 198 07 993 A 1

⑦① Anmelder:
Bayer AG, 51373 Leverkusen, DE

⑦② Erfinder:
Nielsch, Ulrich, Dr., 42113 Wuppertal, DE; Sperzel,
Michael, Dr., 42275 Wuppertal, DE; Bethe, Barbara,
Dr., 51065 Köln, DE; Junge, Bodo, Dr., 42399
Wuppertal, DE; Lieb, Folker, Dr., 51375 Leverkusen,
DE; Velten, Robert, Dr., 50667 Köln, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

- ⑤④ Verwendung von β -Carbolinderivaten zur Bekämpfung von TNF- α -abhängigen Krankheiten
- ⑤⑦ Die Erfindung betrifft die Verwendung teilweise be-
kannter β -Carbolinderivate zur Herstellung von Arzneimit-
teln für die Bekämpfung von TNF- α (Tumor Necrosis Fac-
tor α) abhängigen Krankheiten, insbesondere Arterioskle-
rose.

DE 198 07 993 A 1

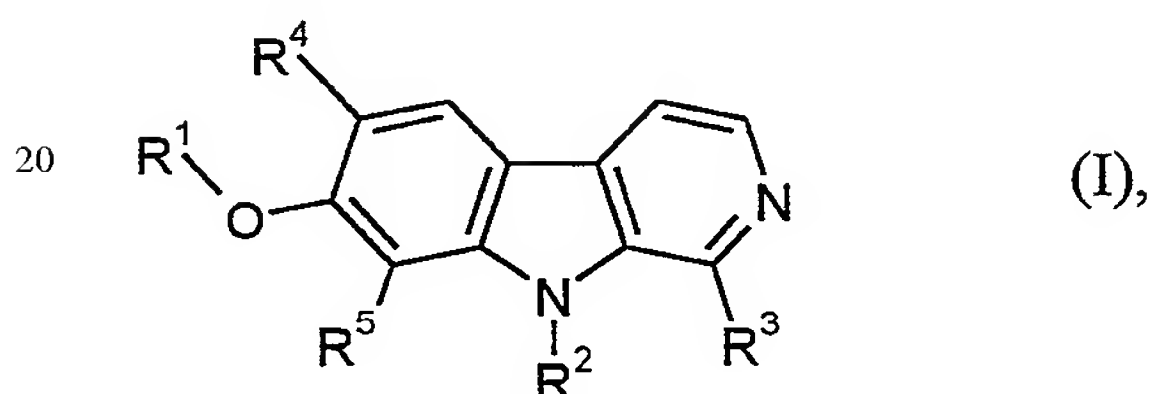
Die Erfindung betrifft die Verwendung teilweise bekannter β -Carbolinderivate zur Herstellung von Arzneimitteln für die Bekämpfung von TNF- α (Tumor Necrosis Factor α) abhängigen Krankheiten, insbesondere Arteriosklerose.

Das Alkaloid Harmin (7-Methoxy-1-methyl-4,9-dihydro-3H- β -carbolin oder 7-Methoxy-1-methyl-9H-pyrido[3,4-b]indol) wurde bereits 1847 von Fritsche [(Liebigs Ann. Chem. 64 360 (1848))] aus den Samen der Steppenraute *Perganum harmala* isoliert. Ungefähr 80 Jahre später wurden die ersten Totalsynthesen publiziert [J. Chem. Soc. 1927, 13; Chem. Ber. 63, 120 (1930)]. Seitdem wurde Harmin in vielen anderen Pflanzen gefunden.

Die pharmakologische Wirkung der β -Carbolin-Alkaloide ist gerade in jüngerer Zeit Gegenstand zahlreicher Untersuchungen gewesen. Beispielsweise seien die Wirkung auf das Zentralnervensystem in Zusammenhang mit Drogen- und Alkoholabhängigkeit [vgl. z. B. US-P 5,591,738; Alcohol Alcohol 31, 175 (1996)] und die Antitumorwirkung genannt [vgl. z. B. Shenyang Yaoxueyuan Xuebao 10, 136 (1993)]. Über die Wirkung gegen TNF- α ist bisher nichts bekannt geworden.

In einem TNF- α -screening wurde ein Extrakt aus *Perganum harmala* erfindungsgemäß als aktiv identifiziert. Als aktive Substanz wurde überraschend Harmin isoliert.

Es wurde nun gefunden, daß die β -Carbolinderivate der Formel (I)



in welcher

R^1 für Wasserstoff, Alkyl oder $-\text{CH}_2-\text{R}^6$ steht, wobei

R^6 für Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, für Alkoxycarbonyl oder gegebenenfalls durch Alkyl substituiertes Alkylenaminocarbonyl (=cyclisches Aminocarbonyl), dessen Alkylenkette durch ein Sauerstoff-, Schwefel- oder

Stickstoffatom unterbrochen sein kann, steht,

R^2 für Wasserstoff, Alkyl, $-\text{CH}_2-\text{R}^7$, gegebenenfalls substituiertes Benzoyl oder für $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^8$ steht, wobei

R^7 für Cyano, Dialkoxymethyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder Phenylalkyl, für Alkoxy, Alkinyloxy, Alkoxycarbonyl, Dialkylaminocarbonyl oder N-Alkyl-N-alkoxycarbonylamino steht,

R^8 für Alkyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl steht und

n für 1 oder 2 steht,

R^3 für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Benzoylcarbonyl oder für $-\text{CH}_2-\text{R}^9$ steht, wobei

R^9 für gegebenenfalls durch Methyl substituiertes 1-Hydroxycycloalkyl, für Cycloalkylmethyl, gegebenenfalls im Kern substituiertes Benzyl oder α -Hydroxybenzyl steht,

R^4 für Wasserstoff, Halogen oder Nitro steht und

R^5 für Wasserstoff, Halogen, Nitro oder Alkylcarbonyl steht,

sehr gut geeignet sind zur Herstellung von Arzneimitteln für die Bekämpfung von TNF- α (Tumor Necrosis Factor α) abhängigen Krankheiten, insbesondere Arteriosklerose.

Die erfindungsgemäß verwendbaren Verbindungen sind durch die Formel (I) allgemein definiert.

Bevorzugte Substituenten beziehungsweise Bereiche der in den oben und nachstehend erwähnten Formeln aufgeführten Reste werden im folgenden erläutert.

R^1 steht bevorzugt für Wasserstoff, C_1 - C_{20} -Alkyl oder $-\text{CH}_2-\text{R}^6$.

R^2 steht bevorzugt für Wasserstoff, C_1 - C_8 -Alkyl, $-\text{CH}_2-\text{R}^7$, gegebenenfalls einfach oder mehrfach durch Halogen, Cyano, gegebenenfalls durch Fluor oder Chlor substituiertes C_1 - C_4 -Alkyl oder C_1 - C_4 -Alkoxy, durch Nitro, Amino, C_1 - C_4 -Alkylamino oder Di- $(\text{C}_1$ - C_4 -alkyl)-amino substituiertes Benzoyl oder für $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^8$.

R^3 steht bevorzugt für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkyl, gegebenenfalls einfach bis dreifach unabhängig voneinander durch Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, Nitro oder Di- $(\text{C}_1$ - C_4 -alkyl)-amino substituiertes Benzoylcarbonyl oder für $-\text{CH}_2-\text{R}^9$.

R^4 steht bevorzugt für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Iod oder Nitro.

R^5 steht bevorzugt für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Iod, Nitro oder C_1 - C_4 -Alkylcarbonyl.

R^6 steht bevorzugt für C_3 - C_7 -Cycloalkyl, gegebenenfalls einfach oder mehrfach durch Halogen, Cyano, gegebenenfalls durch Fluor oder Chlor substituiertes C_1 - C_4 -Alkyl oder C_1 - C_4 -Alkoxy, durch Nitro, Amino, C_1 - C_4 -Alkylamino oder Di- $(\text{C}_1$ - C_4 -alkyl)-amino substituiertes Phenyl, für C_1 - C_4 -Alkoxycarbonyl oder gegebenenfalls durch C_1 - C_4 -Alkyl substituiertes Alkylenaminocarbonyl (= cyclisches Aminocarbonyl) mit 2 bis 7 Ringgliedern, dessen Alkylenkette durch ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom unterbrochen sein kann.

R^7 steht bevorzugt für Cyano, Di- $(\text{C}_1$ - C_4 -alkoxy)-methyl, gegebenenfalls im Kern einfach oder mehrfach durch Halogen, Cyano, gegebenenfalls durch Fluor oder Chlor substituiertes C_1 - C_4 -Alkyl oder C_1 - C_4 -Alkoxy, durch Nitro, Amino, C_1 - C_4 -Alkylamino oder Di- $(\text{C}_1$ - C_4 -alkyl)-amino substituiertes Phenyl oder Phenyl- C_1 - C_4 -alkyl, für C_1 - C_6 -Alkoxy, C_2 - C_6 -Alkinyloxy, C_1 - C_4 -Alkoxycarbonyl, Di- $(\text{C}_1$ - C_4 -alkyl)-aminocarbonyl oder N- C_1 - C_4 -Alkyl-N- C_1 - C_4 -alkoxycarbonylamino.

R^8 steht bevorzugt für C_1 - C_4 -Alkyl oder gegebenenfalls einfach oder zweifach durch Fluor, Chlor, C_1 - C_4 -Alkyl oder Nitro substituiertes Phenyl.

R^9 steht bevorzugt für gegebenenfalls durch Methyl substituiertes 1-Hydroxy- C_3 - C_8 -cycloalkyl, für C_3 - C_8 -Cycloal-

kylmethyl, gegebenenfalls im Kern einfach oder mehrfach durch Halogen, Cyano, gegebenenfalls durch Fluor oder Chlor substituiertes C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkoxy, durch Nitro, Amino, C₁-C₄-Alkylamino oder Di-(C₁-C₄-alkyl)-amino substituiertes Benzyl oder α -Hydroxybenzyl.

n steht bevorzugt für 1 oder 2.

R¹ steht besonders bevorzugt für Wasserstoff- C₁-C₁₂-Alkyl oder -CH₂-R⁶.

R² steht besonders bevorzugt für Wasserstoff C₁-C₆-Alkyl, -CH₂-R⁷, gegebenenfalls einfach bis dreifach durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, gegebenenfalls durch Fluor oder Chlor substituiertes C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkoxy, durch Nitro, Amino, C₁-C₄-Alkylamino oder Di-(C₁-C₄-alkyl)-amino substituiertes Benzoyl oder für -S(O)_nR⁸.

R³ steht besonders bevorzugt für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Iod, Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl, gegebenenfalls einfach bis dreifach unabhängig voneinander durch Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, Nitro oder Di-(C₁-C₄-alkyl)-amino substituiertes Benzoylcarbonyl oder für -CH₂-R⁹.

R⁴ steht besonders bevorzugt für Wasserstoff; Fluor, Chlor, Brom oder Nitro.

R⁵ steht besonders bevorzugt für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Nitro oder C₁-C₄-Alkylcarbonyl.

R⁶ steht besonders bevorzugt für Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, gegebenenfalls einfach bis dreifach durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, Difluormethyl, Dichlormethyl, Trifluormethyl, Chlordifluormethyl, Trichlormethyl, 1,1,2,2-Tetrafluorethyl, 1,1,2-Trifluor-2-chlorethyl, Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, sec.-Butoxy, tert.-Butoxy, Trifluormethoxy, durch Nitro, Amino, Methylamino, Ethylamino, Isopropylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Dipropylamino, Dibutylamino substituiertes Phenyl, für Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, 1-Aziridinylcarbonyl, 1-Pyrrolidinylcarbonyl, 1-Piperidinylcarbonyl, Hexahydro-1-picolinylcarbonyl (alle drei Isomere), 1-Piperazinylcarbonyl, 4-Methyl-1-piperazinylcarbonyl, 4-Morpholinocarbonyl oder Tetrahydro-1,4-thiazin-4-ylcarbonyl.

R⁷ steht besonders bevorzugt für Cyano, Di-(C₁-C₄-alkoxy)-methyl, gegebenenfalls im Kern einfach bis dreifach durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, gegebenenfalls durch Fluor oder Chlor substituiertes C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkoxy, durch Nitro, Amino, C₁-C₄-Alkylamino oder Di-(C₁-C₄-alkyl)-amino substituiertes Phenyl oder Phenyl-C₁-C₂-alkyl, für C₁-C₄-Alkoxy, C₃-C₅-Alkinyloxy, C₁-C₄-Alkoxy carbonyl, Di-(C₁-C₄-alkyl)-aminocarbonyl oder N-C₁-C₂-Alkyl-N-C₁-C₂-alkoxy carbonylamino.

R⁸ steht besonders bevorzugt für C₁-C₄-Alkyl oder gegebenenfalls einfach oder zweifach durch Fluor, Chlor, C₁-C₄-Alkyl oder Nitro substituiertes Phenyl.

R⁹ steht besonders bevorzugt für gegebenenfalls einfach oder zweifach durch Methyl substituiertes 1-Hydroxy-C₃-C₆-cycloalkyl, für C₃-C₆-Cycloalkylmethyl, gegebenenfalls im Kern einfach bis dreifach durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, gegebenenfalls durch Fluor oder Chlor substituiertes C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkoxy, durch Nitro, Amino, C₁-C₄-Alkylamino oder Di-(C₁-C₄-alkyl)-amino substituiertes Benzyl oder α -Hydroxybenzyl.

n steht besonders bevorzugt für 1 oder 2.

R¹ steht ganz besonders bevorzugt für Wasserstoff oder Methyl.

R² steht ganz besonders bevorzugt für Wasserstoff; Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, -CH₂-R⁷, gegebenenfalls einfach bis zweifach unabhängig voneinander durch Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, Nitro, Dimethylamino oder Diethylamino substituiertes Benzoyl, für -S(O)R⁸ oder -S(O)₂R⁸.

R³ steht ganz besonders bevorzugt für Wasserstoff; Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Benzoylcarbonyl oder für -CH₂-R⁹.

R⁴ steht ganz besonders bevorzugt für Wasserstoff.

R⁵ steht ganz besonders bevorzugt für Wasserstoff.

R⁷ steht ganz besonders bevorzugt für Cyano, Di-(methoxy)-methyl, Di-(ethoxy)-methyl, gegebenenfalls im Kern einfach bis dreifach durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, Difluormethyl, Dichlormethyl, Trifluormethyl, Chlordifluormethyl, Trichlormethyl, 1,1,2,2-Tetrafluorethyl, 1,1,2-Trifluor-2-chlorethyl, Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, sec.-Butoxy, tert.-Butoxy, Trifluormethoxy, durch Nitro, Amino, Methylamino, Ethylamino, Isopropylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Dipropylamino, Dibutylamino substituiertes Phenyl oder Benzyl, für Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, sec.-Butoxy, tert.-Butoxy, Propargyloxy, 3-Methyl-1-buten-3-yl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Dimethylaminocarbonyl, Diethylaminocarbonyl, Dipropylaminocarbonyl, Dibutylaminocarbonyl, N-Ethyl-N-methoxycarbonylamino, N-Ethyl-N-ethoxycarbonylamino.

R⁸ steht ganz besonders bevorzugt für Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, Phenyl, p-Tolyl, p-Chlorphenyl, 2,4-Dinitrophenyl oder p-Nitrophenyl.

R⁹ steht ganz besonders bevorzugt für gegebenenfalls einfach oder zweifach durch Methyl substituiertes 1-Hydroxycyclopropyl, 1-Hydroxycyclopentyl, 1-Hydroxycyclohexyl, 1-Hydroxy-2-methylcyclohexyl, 1-Hydroxy-2,6-dimethylcyclohexyl, für Cyclopropylmethyl, Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl, gegebenenfalls im Kern einfach bis dreifach durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, Difluormethyl, Dichlormethyl, Trifluormethyl, Chlordifluormethyl, Trichlormethyl, 1,1,2,2-Tetrafluorethyl, 1,1,2-Trifluor-2-chlorethyl, Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, sec.-Butoxy, tert.-Butoxy, Trifluormethoxy, durch Nitro, Amino, Methylamino, Ethylamino, Isopropylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Dipropylamino, Dibutylamino substituiertes Benzyl oder α -Hydroxybenzyl.

Die oben aufgeführten allgemeinen oder in Vorzugsbereichen aufgeführten Restdefinitionen bzw. Erläuterungen können untereinander, also auch zwischen den jeweiligen Bereichen und Vorzugsbereichen beliebig kombiniert werden. Sie gelten für die Endprodukte sowie für die Vor- und Zwischenprodukte entsprechend.

Erfindungsgemäß bevorzugt werden die Verbindungen der Formel (I), in welchen eine Kombination der vorstehend als bevorzugt (vorzugsweise) aufgeführten Bedeutungen vorliegt.

Erfindungsgemäß besonders bevorzugt werden die Verbindungen der Formel (I), in welchen eine Kombination der vorstehend als besonders bevorzugt aufgeführten Bedeutungen vorliegt.

Erfindungsgemäß ganz besonders bevorzugt werden die Verbindungen der Formel (I), in welchen eine Kombination

der vorstehend als ganz besonders bevorzugt aufgeführten Bedeutungen vorliegt.

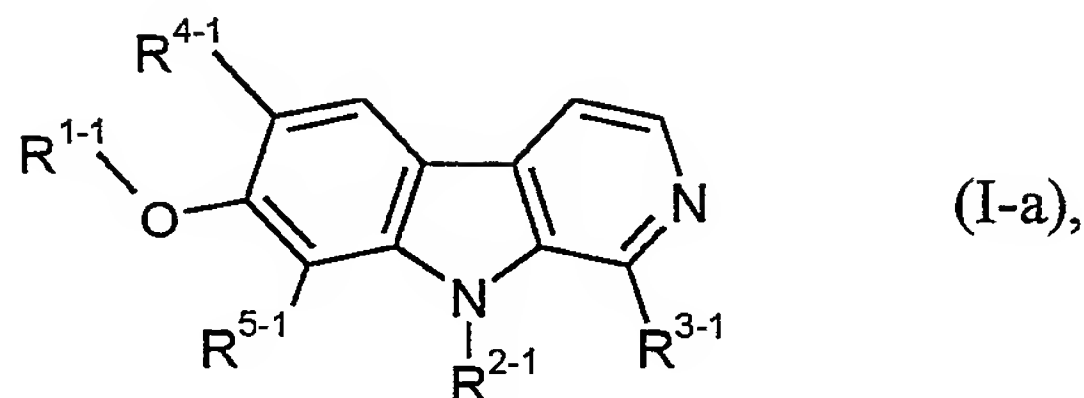
Gesättigte oder ungesättigte Kohlenwasserstoffreste wie Alkyl oder Alkenyl können, auch in Verbindung mit Heteroatomen, wie z. B. in Alkoxy, soweit möglich, jeweils geradkettig oder verzweigt sein.

Gegebenenfalls substituierte Reste können einfach oder mehrfach substituiert sein, wobei bei Mehrfachsubstitutionen die Substituenten gleich oder verschieden sein können.

Von mehreren möglichen tautomeren Formen (z. B. Keto- oder Enol-Form für $R^3 = OH$) sind immer alle möglichen gemeint, auch wenn der Einfachheit halber nur eine Form dargestellt wird.

Die Verbindungen der Formel (I) sind teilweise bekannt.

Neu sind β -Carbolinderivate der Formel (I-a)



in welcher

[A] R^{1-1} für Alkyl oder $-CH_2-R^{6-1}$ steht, wobei

R^{6-1} für Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, für Alkoxycarbonyl oder gegebenenfalls durch Alkyl substituiertes Alkylenaminocarbonyl (=cyclisches Aminocarbonyl), dessen Alkylenkette durch ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom unterbrochen sein kann, steht,

R^{2-1} für $-CH_2-R^{7-1}$, gegebenenfalls substituiertes Benzoyl oder für $-S(O)_nR^8$ steht, wobei

R^{7-1} für Cyano, Dialkoxymethyl, einfach oder mehrfach durch Halogen, Cyano, gegebenenfalls durch Fluor oder Chlor substituiertes C_1 - C_4 -Alkyl oder C_1 - C_4 -Alkoxy, durch Nitro, Amino, C_1 - C_4 -Alkylamino oder Di-(C_1 - C_4 -alkyl)-amino substituiertes Phenyl, für gegebenenfalls substituiertes Phenylalkyl, für Alkoxy, Alkinyloxy, Alkoxy-carbonyl, Dialkylaminocarbonyl oder N-Alkyl-N-alkoxycarbonylamino steht,

R^8 für Alkyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl steht und n für 1 oder 2 steht,

R^{3-1} für Wasserstoff; Halogen, Hydroxy, Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Benzoylcarbonyl oder für $-CH_2-R^{9-1}$ steht, wobei

R^{9-1} für gegebenenfalls durch Methyl substituiertes 1-Hydroxycycloalkyl, für Cycloalkylmethyl, gegebenenfalls im Kern substituiertes Benzyl oder α -Hydroxybenzyl steht,

R^{4-1} für Wasserstoff; Halogen oder Nitro steht und

R^{5-1} für Wasserstoff; Halogen oder Alkylcarbonyl steht,

oder in welcher

[B] R^{1-1} für $-CH_2-R^{6-1}$ steht, wobei

R^{6-1} für Cycloalkyl, substituiertes Phenyl, für Alkoxycarbonyl oder gegebenenfalls durch Alkyl substituiertes Alkylenaminocarbonyl (=cyclisches Aminocarbonyl), dessen Alkylenkette durch ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom unterbrochen sein kann, steht,

R^{2-1} für Wasserstoff; Alkyl oder Benzyl steht,

R^{3-1} für Wasserstoff; Halogen, Hydroxy, Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Benzoylcarbonyl oder für $-CH_2-R^{9-1}$ steht, wobei

R^{9-1} für gegebenenfalls durch Methyl substituiertes 1-Hydroxycycloalkyl, für Cycloalkylmethyl gegebenenfalls im Kern substituiertes Benzyl oder α -Hydroxybenzyl steht,

R^{4-1} für Wasserstoff; Halogen oder Nitro steht und

R^{5-1} für Wasserstoff; Halogen oder Alkylcarbonyl steht,

oder in welcher

[C] R^{1-1} für Alkyl oder Benzyl steht,

R^{2-1} für Wasserstoff; Alkyl oder Benzyl steht,

R^{3-1} für Halogen, gegebenenfalls substituiertes Benzoylcarbonyl oder für $-CH_2-R^{9-1}$ steht, wobei

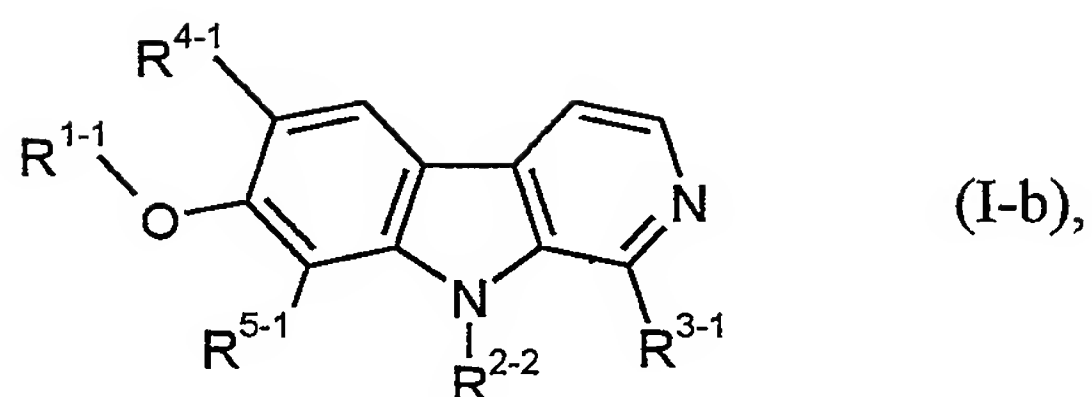
R^{9-1} für Cycloalkylmethyl, im Kern substituiertes Benzyl oder gegebenenfalls substituiertes α -Hydroxybenzyl steht,

R^{4-1} für Wasserstoff; Halogen oder Nitro steht und

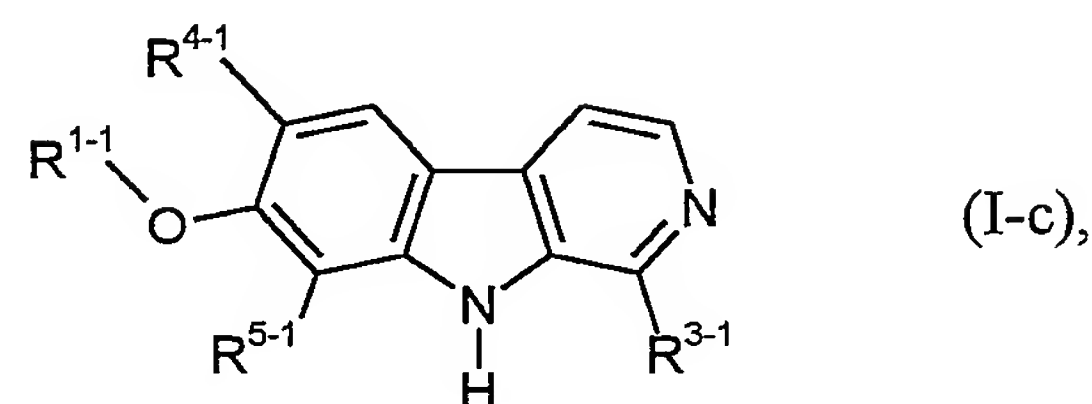
R^{5-1} für Wasserstoff; Halogen oder Alkylcarbonyl steht.

Weiterhin wurde gefunden, daß sich die Verbindungen der Formel (I-a) nach einem der im folgenden beschriebenen Verfahren herstellen lassen.

A) β -Carbolinderivate der Formel (I-b)



in welcher
 R^{1-1} , R^{3-1} , R^{4-1} und R^{5-1} die oben angegebenen Bedeutungen haben und
 R^{2-2} mit Ausnahme von Wasserstoff für dieselben Reste wie R^{2-1} (in Kombination mit R^{1-1} , R^{3-1} , R^{4-1} und R^{5-1})
steht,
lassen sich herstellen, indem man β -Carbolinderivate der Formel (I-c)

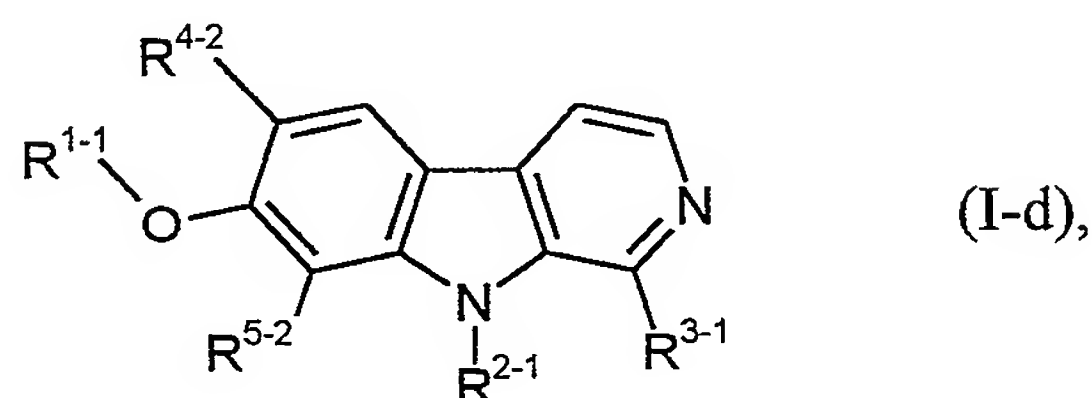


in welcher
 R^{1-1} , R^{3-1} , R^{4-1} und R^{5-1} die oben angegebenen Bedeutungen (ohne die Einschränkungen für $R^2 = H$) haben,
zunächst in Gegenwart eines geeigneten Verdünnungsmittels mit einer geeigneten Base in das korrespondierende
Amid-Anion überführt und anschließend mit Halogeniden der Formel (II)

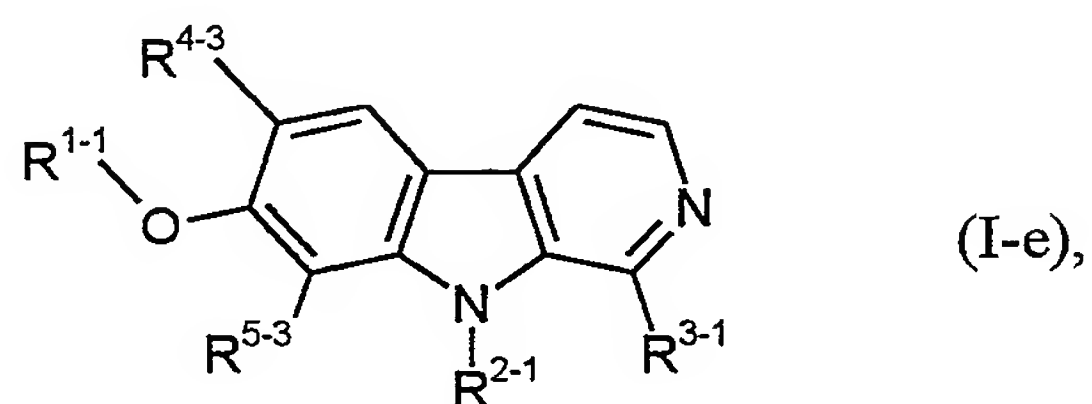
$R^{2-2}-X$ (II),

in welcher
 R^{2-2} die oben angegebene Bedeutung hat und
X für Chlor, Brom oder Iod steht,
umsetzt.

B) β -Carbolinderivate der Formel (I-d)

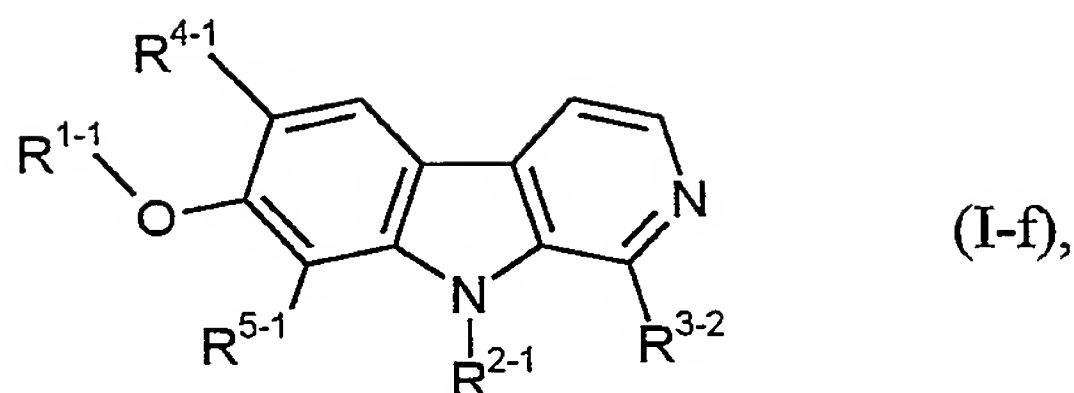


in welcher
 R^{1-1} , R^{2-1} und R^{3-1} die oben angegebenen Bedeutungen haben und
 R^{4-2} und R^{5-2} mit der Einschränkung, daß einer dieser Reste von Wasserstoff verschieden ist, jeweils für dieselben
Reste wie R^{4-1} und R^{5-1} stehen,
lassen sich herstellen, indem man Q-Carbolinderivate der Formel (I-e)

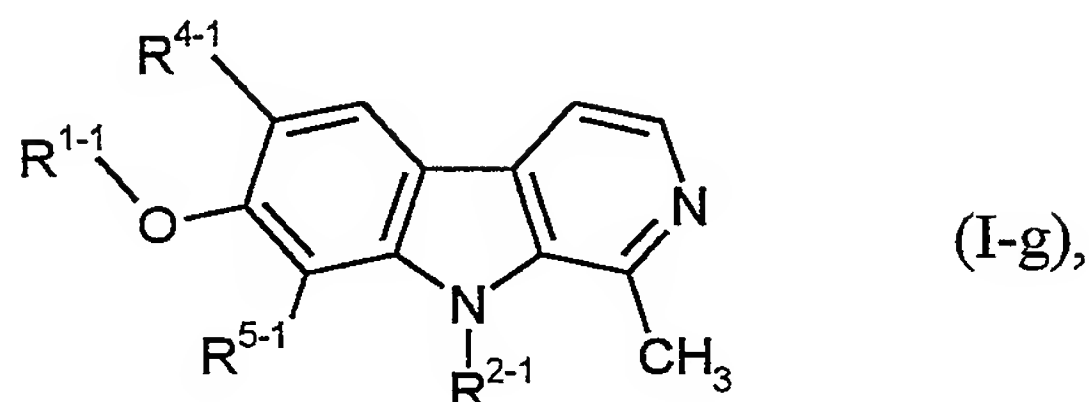


in welcher
 R^{1-1} , R^{2-1} und R^{3-1} die oben angegebenen Bedeutungen haben und
 R^{4-3} und R^{5-3} mit der Einschränkung, daß mindestens einer dieser Reste Wasserstoff ist, jeweils für dieselben Reste
wie R^{4-1} und R^{5-1} stehen,
gegebenenfalls in Gegenwart eines Verdünnungsmittels und gegebenenfalls in Gegenwart eines Katalysators mit ei-
nem entsprechendem elektrophilen Reagenz umgesetzt.

C) β -Carbolinderivate der Formel (I-f)



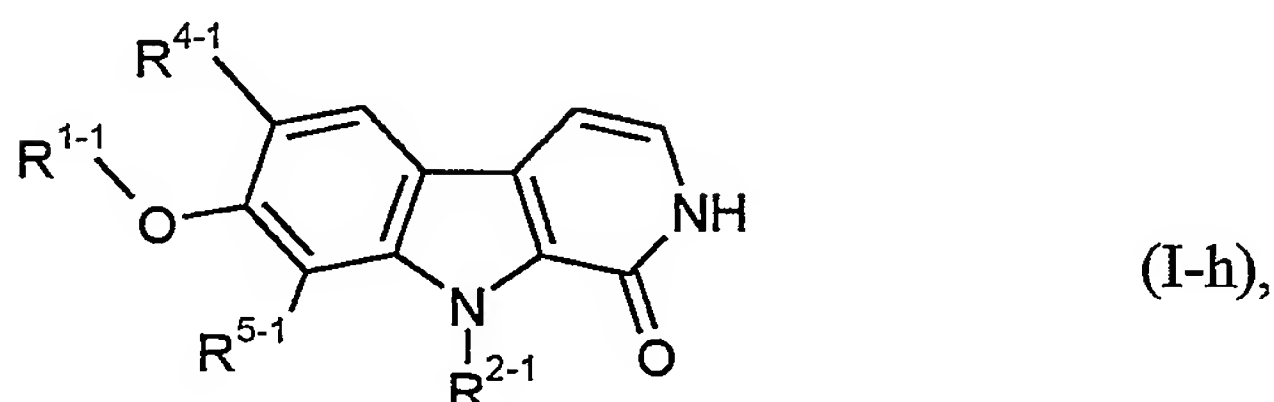
10 in welcher
 R^{1-1} , R^{2-1} , R^{4-1} und R^{5-1} die oben angegebenen Bedeutungen haben und
 R^{3-2} mit Ausnahme von Wasserstoff; Halogen, Hydroxy und Methyl für diesselben wie Reste R^{3-1} (in Kombination
mit R^{1-1} , R^{2-1} , R^{4-1} und R^{5-1}) steht,
lassen sich herstellen, indem man β -Carbolinderivate der Formel (I-g)



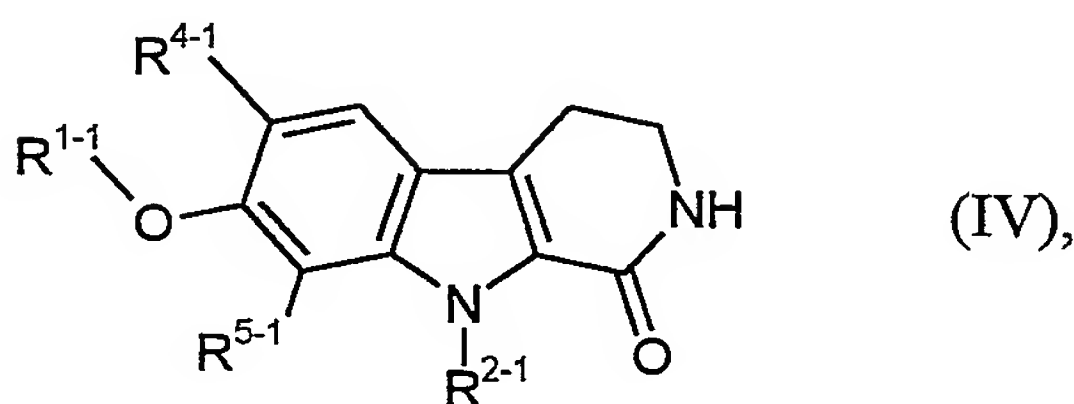
20 in welcher
 R^{1-1} , R^{2-1} , R^{4-1} und R^{5-1} die oben angegebenen Bedeutungen haben,
zunächst in Gegenwart eines Verdünnungsmittels metalliert und darauf mit Elektrophilen wie Halogeniden der For-
mel (III)

25 $R^{10}-X'$ (III),

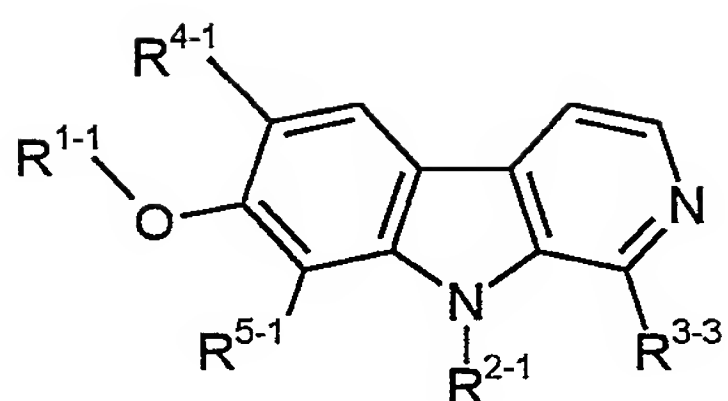
30 in welcher
 R^{10} für Alkyl, Cycloalkylmethyl und gegebenenfalls im Kern substituiertes Benzyl steht und
 X' für Chlor, Brom oder Iod steht,
oder gegebenenfalls durch Methyl substituierten Cycloalkanonen oder gegebenenfalls substituierten Benzaldehy-
den oder Benzamiden umsetzt, wobei im letzten Fall die zunächst gebildeten Benzoylmethyl-Substituenten (R^{3-2})
35 durch Luftzutritt bei der Aufarbeitung zu den entsprechenden Benzoylcarbonyl-Substituenten oxidiert werden.
D) β -Carbolinderivate der Formel (I-h)



45 in welcher
 R^{1-1} , R^{2-1} , R^{4-1} und R^{5-1} die oben angegebenen Bedeutungen haben (entspricht $R^{3-1} = OH$ in der Formel (I-a) der
erfindungsgemäßen Verbindungen),
50 lassen sich herstellen, indem man Tetrahydro- β -carbolinderivate der Formel (IV)

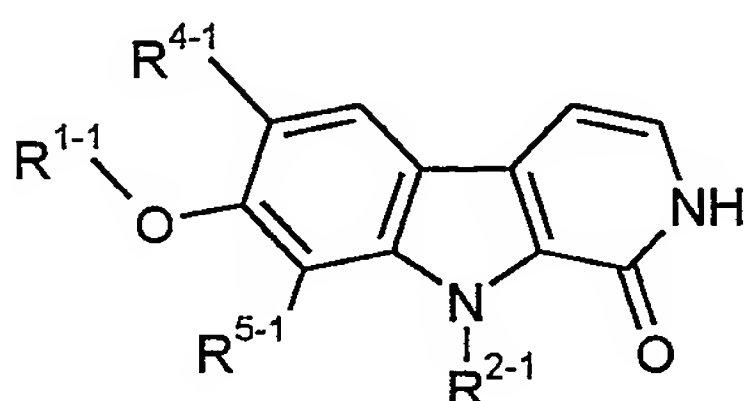


60 in welcher
 R^{1-1} , R^{2-1} , R^{4-1} und R^{5-1} die oben angegebenen Bedeutungen haben,
in Gegenwart eines Katalysators und in Gegenwart eines Verdünnungsmittels dehydriert.
E) β -Carbolinderivate der Formel (I-i)



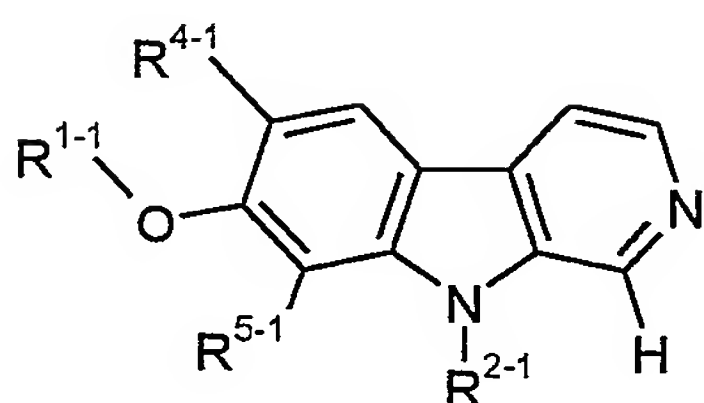
(I-i),

in welcher
 R^{1-1} , R^{2-1} , R^{4-1} und R^{5-1} die oben angegebenen Bedeutungen haben und
 R^{3-3} für Halogen steht,
 lassen sich herstellen, indem man β -Carbolinderivate der Formel (I-h)



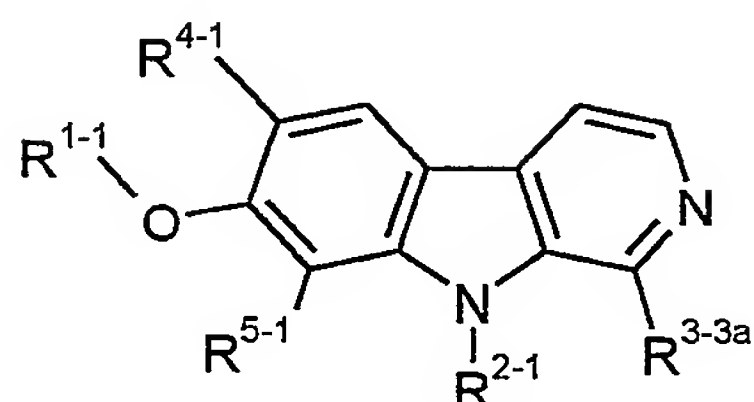
(I-h),

in welcher
 R^{1-1} , R^{2-1} , R^{4-1} und R^{5-1} die oben angegebenen Bedeutungen haben,
 gegebenenfalls in Gegenwart eines Verdünnungsmittels und gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionshilfsmittels mit einem geeigneten Halogenierungsreagenz umgesetzt.
 F) β -Carbolinderivate der Formel (I-j)



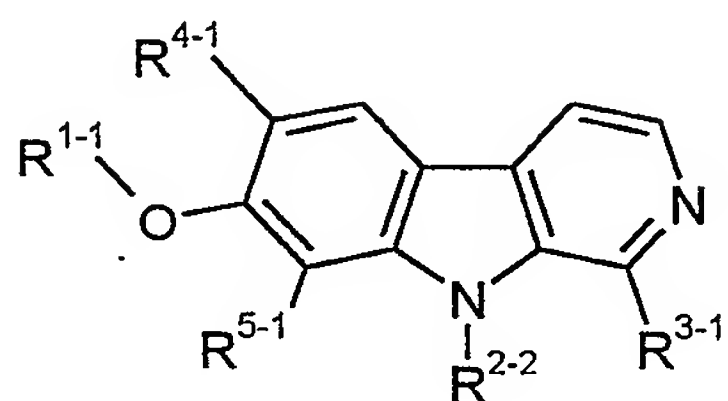
(I-j),

in welcher
 R^{1-1} , R^{2-1} , R^{4-1} und R^{5-1} die oben angegebenen Bedeutungen haben,
 lassen sich herstellen, indem man β -Carbolinderivate der Formel (I-i-a)



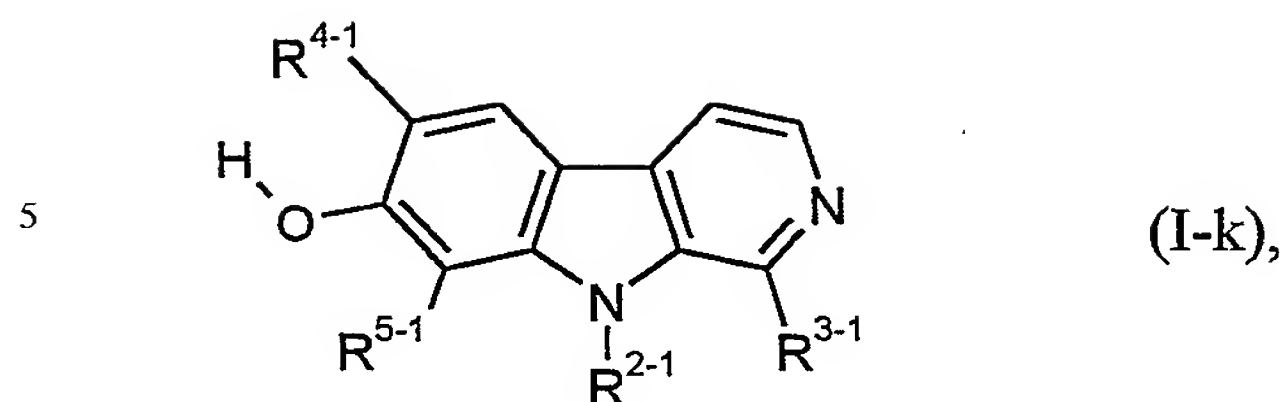
(I-i-a),

in welcher
 R^{1-1} , R^{2-1} , R^{4-1} und R^{5-1} die oben angegebenen Bedeutungen haben und
 R^{3-3a} für Chlor, Brom oder Iod steht,
 hydriert.
 G) β -Carbolinderivate der Formel (I-a)



(I-a),

in welcher
 R^{1-1} bis R^{5-1} die oben angegebenen Bedeutungen haben,
 lassen sich herstellen, indem man β -Carbolinderivate der Formel (I-k)



10 in welcher
 R^{2-1} bis R^{5-1} die oben angegebenen Bedeutungen haben,
 zunächst in Gegenwart eines geeigneten Verdünnungsmittels mit einer geeigneten Base in das korrespondierende Phenolat-Anion überführt und anschließend mit Elektrophilen der Formel (V)

15 $R^{1-1}-X''$ (V),

in welcher
 R^{1-1} die oben angegebene Bedeutung hat und
 X'' für eine geeignete Abgangsgruppe steht,
 20 umsetzt.

Die neuen β -Carbolinderivate sind durch die Formel (I-a) allgemein definiert.
 Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I-a), in welcher

25 [A] R^{1-1} für C_1 - C_{20} -Alkyl oder $-\text{CH}_2\text{-R}^{6-1}$ steht, wobei
 R^{6-1} für C_3 - C_7 -Cycloalkyl, gegebenenfalls einfach oder mehrfach durch Halogen, Cyano, gegebenenfalls durch
 Fluor oder Chlor substituiertes C_1 - C_4 -Alkyl oder C_1 - C_4 -Alkoxy, durch Nitro, Amino, C_1 - C_4 -Alkylamino oder Di-
 (C_1 - C_4 -alkyl)-amino substituiertes Phenyl, für C_1 - C_4 -Alkoxycarbonyl oder gegebenenfalls durch C_1 - C_4 -Alkyl sub-
 30 stituiertes Alkylenaminocarbonyl (=cyclisches Aminocarbonyl) mit 2 bis 7 Ringgliedern, dessen Alkylenkette
 durch ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom unterbrochen sein kann, steht,
 R^{2-1} für $-\text{CH}_2\text{-R}^{7-1}$, gegebenenfalls einfach bis dreifach durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, gegebenenfalls durch
 Fluor oder Chlor substituiertes C_1 - C_4 -Alkyl oder C_1 - C_4 -Alkoxy, durch Nitro, Amino, C_1 - C_4 -Alkylamino oder Di-
 (C_1 - C_4 -alkyl)-amino substituiertes Benzoyl oder für $-\text{S(O)}_n\text{R}^8$ steht, wobei
 R^{7-1} für Cyano, Di-(C_1 - C_4 -alkoxy)-methyl, Phenyl- C_1 - C_4 -alkyl, im Kern einfach oder mehrfach durch Halogen,
 35 Cyano, gegebenenfalls durch Fluor oder Chlor substituiertes C_1 - C_4 -Alkyl oder C_1 - C_4 -Alkoxy, durch Nitro, Amino,
 C_1 - C_4 -Alkylamino oder Di-(C_1 - C_4 -alkyl)-amino substituiertes Phenyl oder Phenyl- C_1 - C_4 -alkyl, für C_1 - C_6 -Alkoxy,
 C_2 - C_6 -Alkinyloxy, C_1 - C_4 -Alkoxycarbonyl, Di-(C_1 - C_4 -alkyl)-aminocarbonyl oder N- C_1 - C_4 -Alkyl-N- C_1 - C_4 -alkoxy-
 carbonylamino steht,
 R^8 für C_1 - C_4 -Alkyl oder gegebenenfalls einfach oder zweifach durch Fluor, Chlor, C_1 - C_4 -Alkyl oder Nitro substi-
 40 tuiertes Phenyl steht und
 n für 1 oder 2 steht,
 R^{3-1} für Wasserstoff; Halogen, Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkyl, gegebenenfalls einfach bis dreifach unabhängig voneinander
 durch Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, Nitro oder Di-(C_1 - C_4 -alkyl)-amino substituiertes Ben-
 zoylcarbonyl oder für $-\text{CH}_2\text{-R}^{9-1}$ steht, wobei
 45 R^{9-1} für gegebenenfalls durch Methyl substituiertes 1-Hydroxy- C_3 - C_8 -cycloalkyl, für C_3 - C_8 -Cycloalkylmethyl, ge-
 gegebenenfalls im Kern einfach oder mehrfach durch Halogen, Cyano, gegebenenfalls durch Fluor oder Chlor substi-
 tuiertes C_1 - C_4 -Alkyl oder C_1 - C_4 -Alkoxy, durch Nitro, Amino, C_1 - C_4 -Alkylamino oder Di-(C_1 - C_4 -alkyl)-amino
 substituiertes Benzyl oder α -Hydroxybenzyl steht,
 R^{4-1} für Wasserstoff; Fluor, Chlor, Brom, Iod oder Nitro steht und
 50 R^{5-1} für Wasserstoff; Fluor, Chlor, Brom, Iod oder C_1 - C_4 -Alkylcarbonyl steht,
 oder in welcher
 [B] R^{1-1} für $-\text{CH}_2\text{-R}^{6-1}$ steht, wobei
 R^{6-1} für C_3 - C_7 -Cycloalkyl, einfach oder mehrfach durch Halogen, Cyano, gegebenenfalls durch Fluor oder Chlor
 substituiertes C_1 - C_4 -Alkyl oder C_1 - C_4 -Alkoxy, durch Nitro, Amino, C_1 - C_4 -Alkylamino oder Di-(C_1 - C_4 -alkyl)-
 55 amino substituiertes Phenyl, für C_1 - C_4 -Alkoxycarbonyl oder gegebenenfalls durch C_1 - C_4 -Alkyl substituiertes Al-
 kylenaminocarbonyl (=cyclisches Aminocarbonyl) mit 2 bis 7 Ringgliedern, dessen Alkylenkette durch ein Sauer-
 stoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom unterbrochen sein kann, steht,
 R^{2-1} für Wasserstoff; C_1 - C_8 -Alkyl oder Benzyl steht,
 R^{3-1} für Wasserstoff; Halogen, Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkyl, gegebenenfalls einfach bis dreifach unabhängig voneinander
 60 durch Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, Nitro oder Di-(C_1 - C_4 -alkyl)-amino substituiertes Ben-
 zoylcarbonyl oder für $-\text{CH}_2\text{-R}^{9-1}$ steht, wobei
 R^{9-1} für gegebenenfalls durch Methyl substituiertes 1-Hydroxy- C_3 - C_8 -cycloalkyl, für C_3 - C_8 -Cycloalkylmethyl, ge-
 gegebenenfalls im Kern einfach oder mehrfach durch Halogen, Cyano, gegebenenfalls durch Fluor oder Chlor substi-
 65 tuiertes C_1 - C_4 -Alkyl oder C_1 - C_4 -Alkoxy, durch Nitro, Amino, C_1 - C_4 -Alkylamino oder Di-(C_1 - C_4 -alkyl)-amino
 substituiertes Benzyl oder α -Hydroxybenzyl steht,
 R^{4-1} für Wasserstoff; Fluor, Chlor, Brom, Iod oder Nitro steht und
 R^{5-1} für Wasserstoff; Fluor, Chlor, Brom, Iod oder C_1 - C_4 -Alkylcarbonyl steht,
 oder in welcher

[C] R^{1-1} für C_1 - C_{20} -Alkyl oder Benzyl steht,
 R^{2-1} für Wasserstoff; C_1 - C_8 -Alkyl oder Benzyl steht,
 R^{3-1} für Halogen, gegebenenfalls einfach bis dreifach unabhängig voneinander durch Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, Nitro oder Di- $(C_1$ - C_4 -alkyl)-amino substituiertes Benzoylcarbonyl oder für $-CH_2-R^{9-1}$ steht, wobei
 R^{9-1} für C_3 - C_8 -Cydoalkylmethyl, α -Hydroxybenzyl, im Kern einfach oder mehrfach durch Halogen, Cyano, gegebenenfalls durch Fluor oder Chlor substituiertes C_1 - C_4 -Alkyl oder C_1 - C_4 -Alkoxy, durch Nitro, Amino, C_1 - C_4 -Alkylamino oder Di- $(C_1$ - C_4 -alkyl)-amino substituiertes Benzyl oder α -Hydroxybenzyl steht,
 R^{4-1} für Wasserstoff; Fluor, Chlor, Brom, Iod oder Nitro steht und
 R^{5-1} für Wasserstoff; Fluor, Chlor, Brom, Iod oder C_1 - C_4 -Alkylcarbonyl steht.

5

10

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I-a), in welcher

[A] R^{1-1} für C_1 - C_{12} -Alkyl oder $-CH_2-R^{6-1}$ steht, wobei
 R^{6-1} für Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, gegebenenfalls einfach bis dreifach durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, Difluormethyl, Dichlormethyl, Trifluormethyl, Chlordifluormethyl, Trichlormethyl, 1,1,2,2-Tetrafluorethyl, 1,1,2-Trifluor-2-chlorethyl, Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, sec.-Butoxy, tert.-Butoxy, Trifluormethoxy, durch Nitro, Amino, Methylamino, Ethylamino, Isopropylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Dipropylamino, Dibutylamino substituiertes Phenyl, für Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, 1-Aziridinylcarbonyl, 1-Pyrrolidinylcarbonyl, 1-Piperidinylcarbonyl, Hexahydro-1-picolinylcarbonyl (alle drei Isomere), 1-Piperazinylcarbonyl, 4-Methyl-1-piperazinylcarbonyl, 4-Morpholinocarbonyl oder Tetrahydro 1,4-thiazin-4-ylcarbonyl steht,
 R^{2-1} für $-CH_2-R^{7-1}$, gegebenenfalls einfach bis dreifach durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, gegebenenfalls durch Fluor oder Chlor substituiertes C_1 - C_4 -Alkyl oder C_1 - C_4 -Alkoxy, durch Nitro, Amino, C_1 - C_4 -Alkylamino oder Di- $(C_1$ - C_4 -alkyl)-amino substituiertes Benzoyl oder für $-S(O)_nR^8$ steht, wobei
 R^{7-1} für Cyano, Di- $(C_1$ - C_4 -alkoxy)-methyl, Phenyl- C_1 - C_2 -alkyl, im Kern einfach bis dreifach durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, gegebenenfalls durch Fluor oder Chlor substituiertes C_1 - C_4 -Alkyl oder C_1 - C_4 -Alkoxy, durch Nitro, Amino, C_1 - C_4 -Alkylamino oder Di- $(C_1$ - C_4 -alkyl)-amino substituiertes Phenyl oder Phenyl- C_1 - C_2 -alkyl, für C_1 - C_4 -Alkoxy, C_3 - C_5 -Alkinyloxy, C_1 - C_4 -Alkoxycarbonyl, Di- $(C_1$ - C_4 -alkyl)-aminocarbonyl oder N- C_1 - C_2 -Alkyl-N- C_1 - C_2 -alkoxycarbonylamino steht,
 R^8 für C_1 - C_4 -Alkyl oder gegebenenfalls einfach oder zweifach durch Fluor, Chlor, C_1 - C_4 -Alkyl oder Nitro substituiertes Phenyl steht und
n für 1 oder 2 steht,
 R^{3-1} für Wasserstoff; Fluor, Chlor, Brom, Iod, Hydroxy, C_1 - C_4 -Alkyl, gegebenenfalls einfach bis dreifach unabhängig voneinander durch Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, Nitro oder Di- $(C_1$ - C_4 -alkyl)-amino substituiertes Benzoylcarbonyl oder für $-CH_2-R^{9-1}$ steht, wobei
 R^{9-1} für gegebenenfalls einfach oder zweifach durch Methyl substituiertes 1-Hydroxy- C_3 - C_6 -cycloalkyl, für C_3 - C_6 -Cycloalkylmethyl, gegebenenfalls im Kern einfach bis dreifach durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, gegebenenfalls durch Fluor oder Chlor substituiertes C_1 - C_4 -Alkyl oder C_1 - C_4 -Alkoxy, durch Nitro, Amino, C_1 - C_4 -Alkylamino oder Di- $(C_1$ - C_4 -alkyl)-amino substituiertes Benzyl oder α -Hydroxybenzyl steht,
 R^{4-1} für Wasserstoff; Fluor, Chlor, Brom oder Nitro steht und
 R^{5-1} für Wasserstoff; Fluor, Chlor, Brom oder C_1 - C_4 -Alkylcarbonyl steht, oder in welcher
[B] R^{1-1} für $-CH_2-R^{6-1}$ steht, wobei
 R^{6-1} für Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, einfach bis dreifach durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, Difluormethyl, Dichlormethyl, Trifluormethyl, Chlordifluormethyl, Trichlormethyl, 1,1,2,2-Tetrafluorethyl, 1,1,2-Trifluor-2-chlorethyl, Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, sec.-Butoxy, tert.-Butoxy, Trifluormethoxy, durch Nitro, Amino, Methylamino, Ethylamino, Isopropylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Dipropylamino, Dibutylamino substituiertes Phenyl, für Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, 1-Aziridinylcarbonyl, 1-Pyrrolidinylcarbonyl, 1-Piperidinylcarbonyl, Hexahydro-1-picolinylcarbonyl (alle drei Isomere), 1-Piperazinylcarbonyl, 4-Methyl-1-piperazinylcarbonyl, 4-Morpholinocarbonyl oder Tetrahydro-1,4-thiazin-4-ylcarbonyl steht,
 R^{2-1} für Wasserstoff; C_1 - C_6 -Alkyl oder Benzyl steht,
 R^{3-1} für Wasserstoff; Fluor, Chlor, Brom, Iod, Hydroxy, C_1 - C_4 -Alkyl, gegebenenfalls einfach bis dreifach unabhängig voneinander durch Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, Nitro oder Di- $(C_1$ - C_4 -alkyl)-amino substituiertes Benzoylcarbonyl oder für $-CH_2-R^{9-1}$ steht, wobei
 R^{9-1} für gegebenenfalls einfach oder zweifach durch Methyl substituiertes 1-Hydroxy- C_3 - C_6 -cycloalkyl, für C_3 - C_6 -Cycloalkylmethyl, gegebenenfalls im Kern einfach bis dreifach durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, gegebenenfalls durch Fluor oder Chlor substituiertes C_1 - C_4 -Alkyl oder C_1 - C_4 -Alkoxy, durch Nitro, Amino, C_1 - C_4 -Alkylamino oder Di- $(C_1$ - C_4 -alkyl)-amino substituiertes Benzyl oder α -Hydroxybenzyl steht,
 R^{4-1} für Wasserstoff; Fluor, Chlor, Brom oder Nitro steht und
 R^{5-1} für Wasserstoff; Fluor, Chlor, Brom oder C_1 - C_4 -Alkylcarbonyl steht, oder in welcher
[C] R^{1-1} für C_1 - C_{12} -Alkyl oder Benzyl steht,
 R^{2-1} für Wasserstoff; C_1 - C_6 -Alkyl oder Benzyl steht,
 R^{3-1} für Fluor, Chlor, Brom, Iod, gegebenenfalls einfach bis dreifach unabhängig voneinander durch Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, Nitro oder Di- $(C_1$ - C_4 -alkyl)-amino substituiertes Benzoylcarbonyl oder für

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

-CH₂-R⁹⁻¹ steht, wobei

R⁹⁻¹ C₃-C₆-Cycloalkylmethyl, α -Hydroxybenzyl, im Kern einfach bis dreifach durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, gegebenenfalls durch Fluor oder Chlor substituiertes C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkoxy, durch Nitro, Amino, C₁-C₄-Alkylamino oder Di-(C₁-C₄-alkyl)-amino substituiertes Phenyl oder Phenyl-C₁-C₂-alkyl, für C₁-C₄-Alkoxy, C₃-C₅-Alkinyloxy, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, Di-(C₁-C₄-alkyl)-aminocarbonyl oder N-C₁-C₂-Alkyl-N-C₁-C₂-alkoxycarbonylamino, Benzyl oder α -Hydroxybenzyl steht,

R⁴⁻¹ für Wasserstoff; Fluor, Chlor, Brom oder Nitro steht und

R⁵⁻¹ für Wasserstoff; Fluor, Chlor, Brom oder C₁-C₄-Alkylcarbonyl steht.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I-a), in welcher

[A] R¹⁻¹ für Methyl steht,

R²⁻¹ für -CH₂-R⁷⁻¹, gegebenenfalls einfach bis zweifach unabhängig voneinander durch Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, Nitro, Dimethylamino oder Diethylamino substituiertes Benzoyl, für -S(O)R⁸ oder -S(O)₂R⁸ steht, wobei

R⁷⁻¹ für Cyano, Di-(methoxy)-methyl, Di-(ethoxy)-methyl, Benzyl, im Kern einfach bis dreifach durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, Difluormethyl, Dichlormethyl, Trifluormethyl, Chlordifluormethyl, Trichlormethyl, 1,1,2,2-Tetrafluorethyl, 1,1,2-Trifluor-2-chlorethyl, Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, sec.-Butoxy, tert.-Butoxy, Trifluormethoxy, durch Nitro, Amino, Methylamino, Ethylamino, Isopropylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Dipropylamino, Dibutylamino substituiertes Phenyl oder Benzyl, für Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, sec.-Butoxy, tert.-Butoxy, Propargyloxy, 3-Methyl-1-buten-3-yl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Dimethylaminocarbonyl, Diethylaminocarbonyl, Dipropylaminocarbonyl, Dibutylaminocarbonyl, N-Ethyl-N-methoxycarbonylamino, N-Ethyl-N-ethoxycarbonylamino steht und

R⁸ für Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, Phenyl, p-Tolyl, p-Chlorphenyl, 2,4-Dinitrophenyl oder p-Nitrophenyl steht,

R³⁻¹ für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Benzoylcarbonyl oder für -CH₂-R⁹⁻¹ steht, wobei

R⁹⁻¹ für gegebenenfalls einfach oder zweifach durch Methyl substituiertes 1-Hydroxycyclopropyl, 1-Hydroxycyclopentyl, 1-Hydroxycyclohexyl, 1-Hydroxy-2-methylcyclohexyl, 1-Hydroxy-2,6-dimethylcyclohexyl, für Cyclopropylmethyl, Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl, gegebenenfalls im Kern einfach bis dreifach durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, Difluormethyl, Dichlormethyl, Trifluormethyl, Chlordifluormethyl, Trichlormethyl, 1,1,2,2-Tetrafluorethyl, 1,1,2-Trifluor-2-chlorethyl, Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, sec.-Butoxy, tert.-Butoxy, Trifluormethoxy, durch Nitro, Amino, Methylamino, Ethylamino, Isopropylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Dipropylamino, Dibutylamino substituiertes Benzyl oder α -Hydroxybenzyl steht,

R⁴⁻¹ für Wasserstoff steht und

R⁵⁻¹ für Wasserstoff steht,

oder in welcher

[C] R¹⁻¹ für Methyl steht,

R²⁻¹ für Wasserstoff; Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl oder Benzyl steht,

R³⁻¹ für Fluor, Chlor, Brom, Benzoylcarbonyl oder für -CH₂-R⁹⁻¹ steht, wobei

R⁹⁻¹ für Cyclopropylmethyl, Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl, α -Hydroxybenzyl, im Kern einfach bis dreifach durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, Difluormethyl, Dichlormethyl, Trifluormethyl, Chlordifluormethyl, Trichlormethyl, 1,1,2,2-Tetrallourethyl, 1,1,2-Trifluor-2-chlorethyl, Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, sec.-Butoxy, tert.-Butoxy, Trifluormethoxy, durch Nitro, Amino, Methylamino, Ethylamino, Isopropylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Dipropylamino, Dibutylamino substituiertes Benzyl oder α -Hydroxybenzyl steht,

R⁴⁻¹ für Wasserstoff steht und

R⁵⁻¹ für Wasserstoff steht.

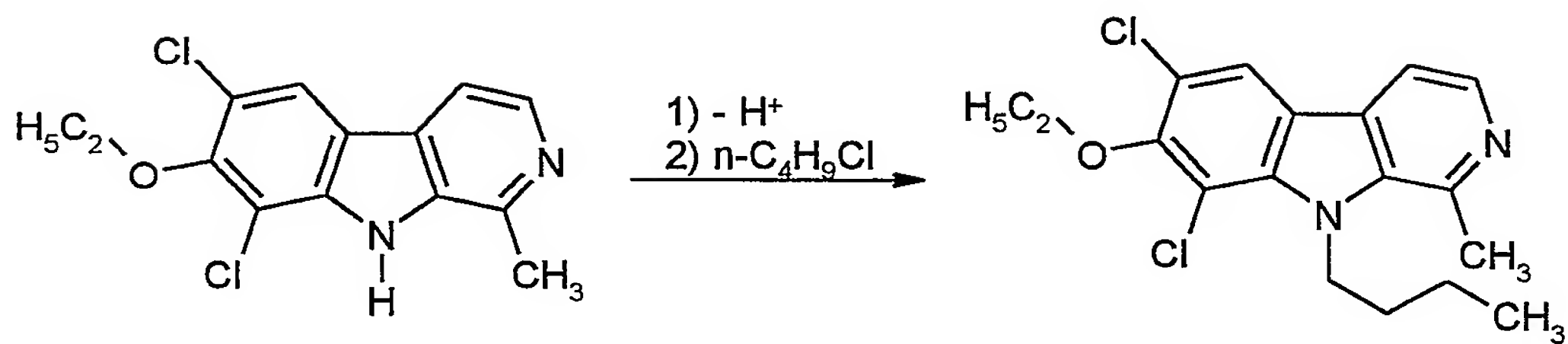
Die oben aufgeführten allgemeinen oder in Vorzugsbereichen aufgeführten Restdefinitionen bzw. Erläuterungen können untereinander, also auch zwischen den jeweiligen Bereichen und Vorzugsbereichen beliebig kombiniert werden. Sie gelten für die Endprodukte sowie für die Vor- und Zwischenprodukte entsprechend.

Gesättigte oder ungesättigte Kohlenwasserstoffreste wie Alkyl oder Alkenyl können, auch in Verbindung mit Heteroatomen, wie z. B. in Alkoxy, soweit möglich, jeweils geradkettig oder verzweigt sein.

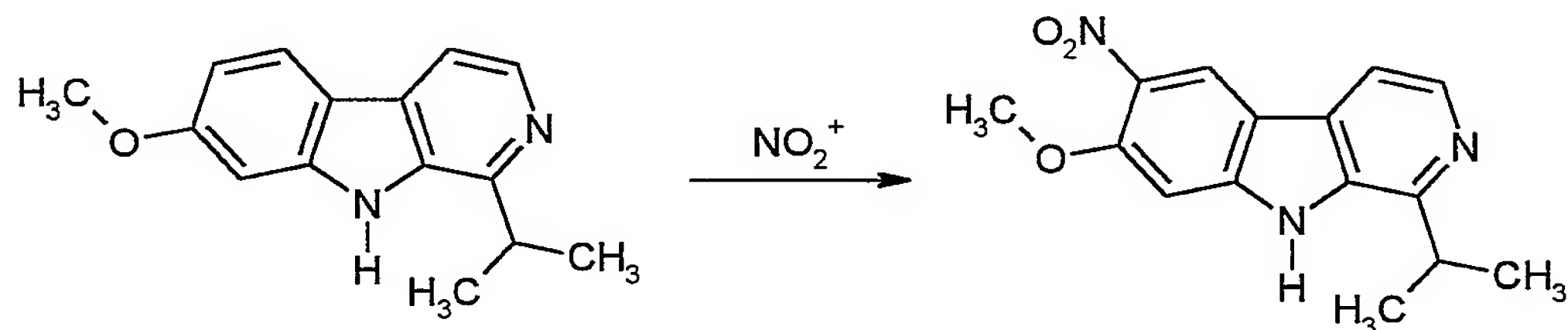
Gegebenenfalls substituierte Reste können einfach oder mehrfach substituiert sein, wobei bei Mehrfachsubstitutionen die Substituenten gleich oder verschieden sein können.

Von mehreren möglichen tautomeren Formen (z. B. Keto- oder Enol-Form für R³⁻¹ = OH) sind immer alle möglichen gemeint, auch wenn der Einfachheit halber nur eine Form dargestellt wird.

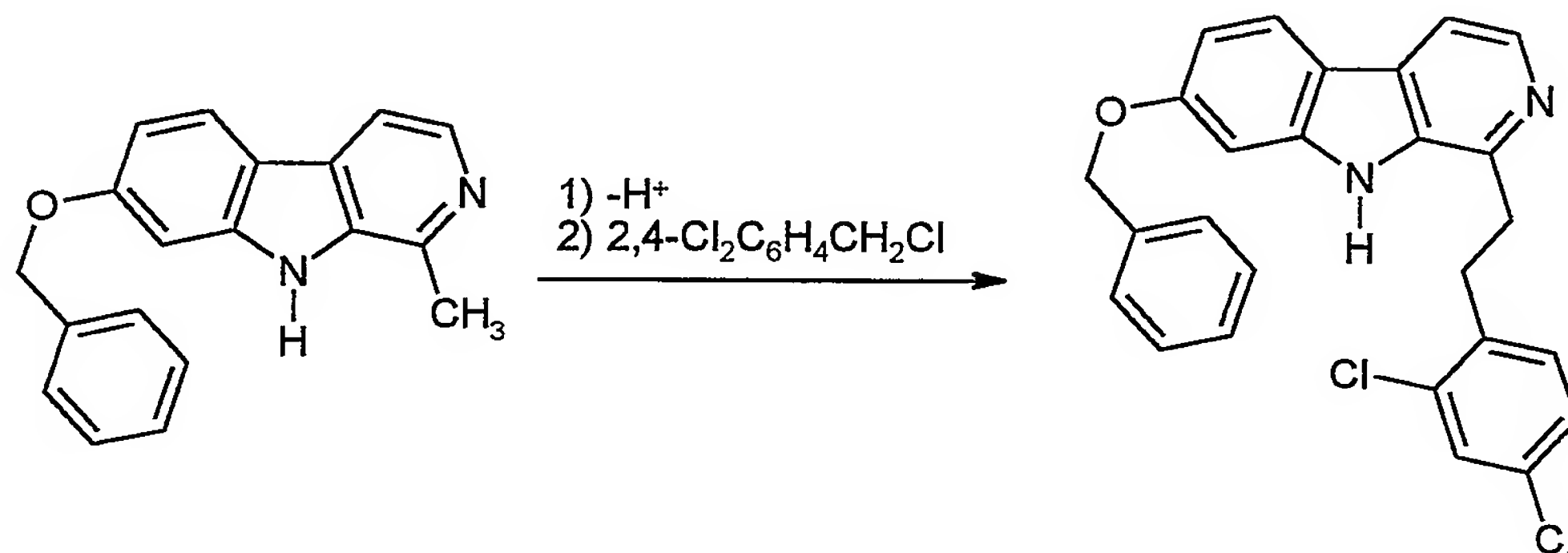
Verwendet man beispielsweise 6,8-Dichlor-7-ethoxy-1-methyl-9H-pyrido[3,4-b]indol und n-Chlorbutan als Ausgangsstoffe, so kann der Reaktionsablauf des erfindungsgemäßen Verfahrens (A) durch das folgende Formelschema wiedergegeben werden:



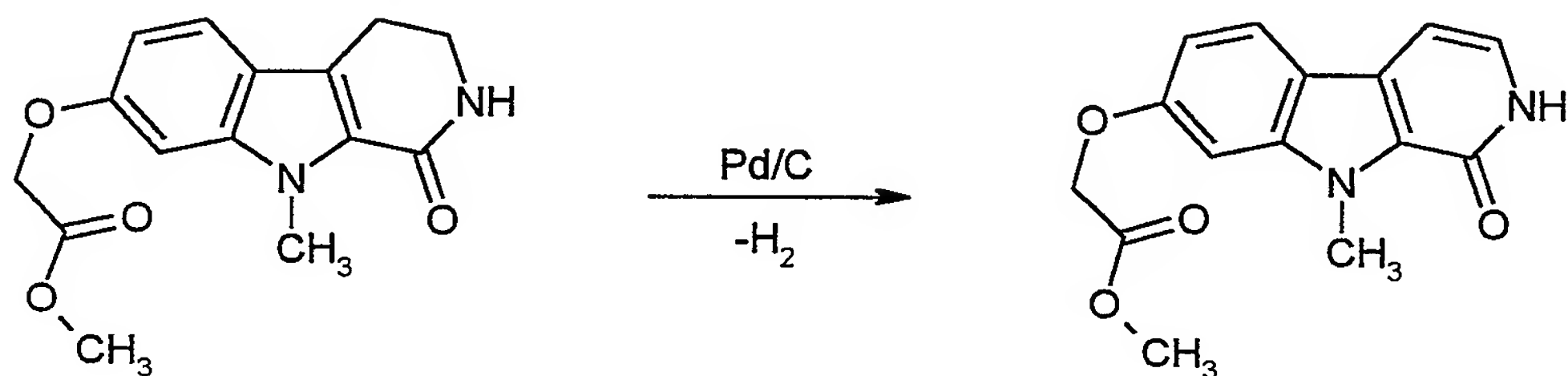
Verwendet man beispielsweise 7-Methoxy-1-isopropyl-9H-pyrido[3,4-b]indol als Ausgangsstoff und Nitriersäure als Reagenz, so kann der Reaktionsablauf des erfindungsgemäßen Verfahrens (B) durch das folgende Formelschema wiedergegeben werden:



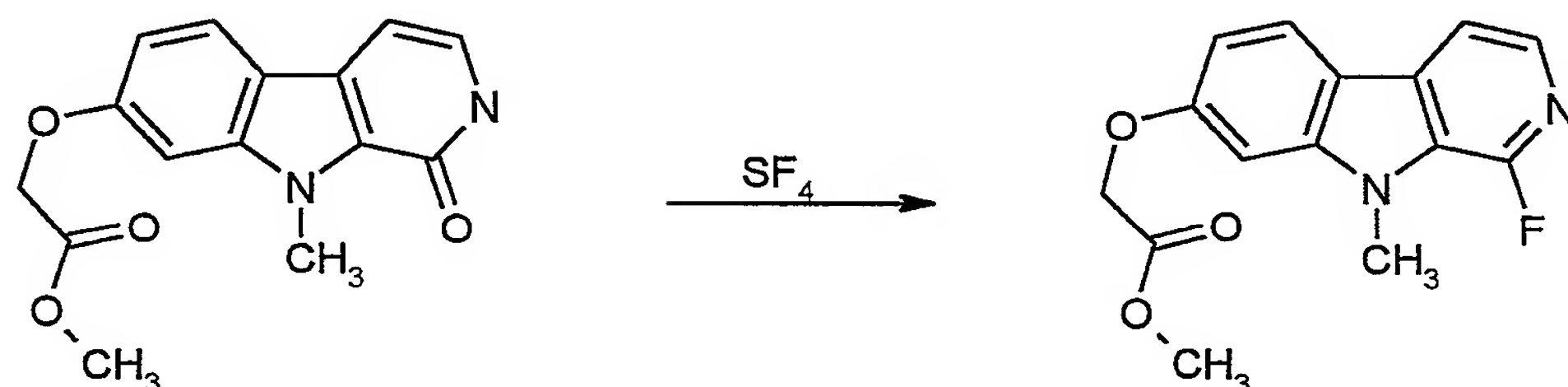
Verwendet man beispielsweise 1-Methyl-7-phenoxy-9H-pyrido[3,4-b]indol und 2,4-Dichlorbenzylchlorid als Ausgangsstoffe, so kann der Reaktionsablauf des erfindungsgemäßen Verfahrens (C) durch das folgende Formelschema wiedergegeben werden:



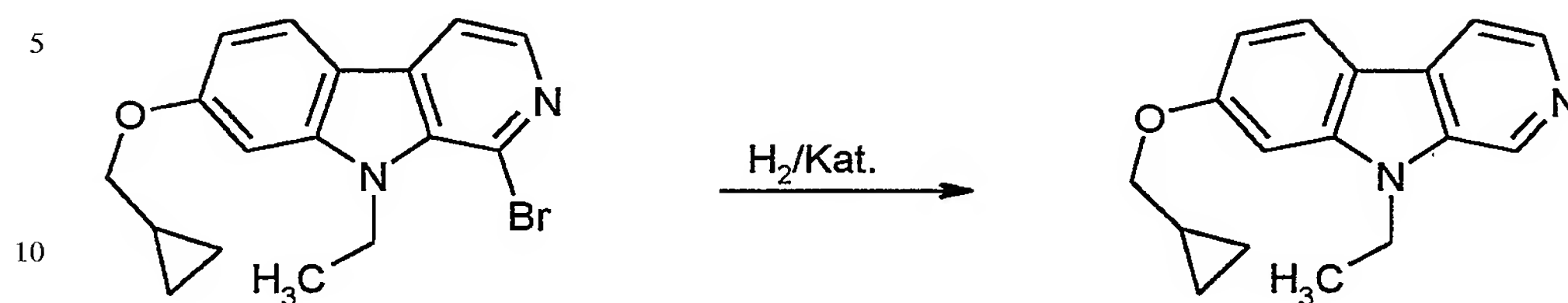
Verwendet man beispielsweise 7-Methoxycarbonylmethoxy-9-methyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido[3,4-b]indol Ausgangsstoff und Palladium auf Kohle als Katalysator, so kann der Reaktionsablauf des erfindungsgemäßen Verfahrens (D) durch das folgende Formelschema wiedergegeben werden:



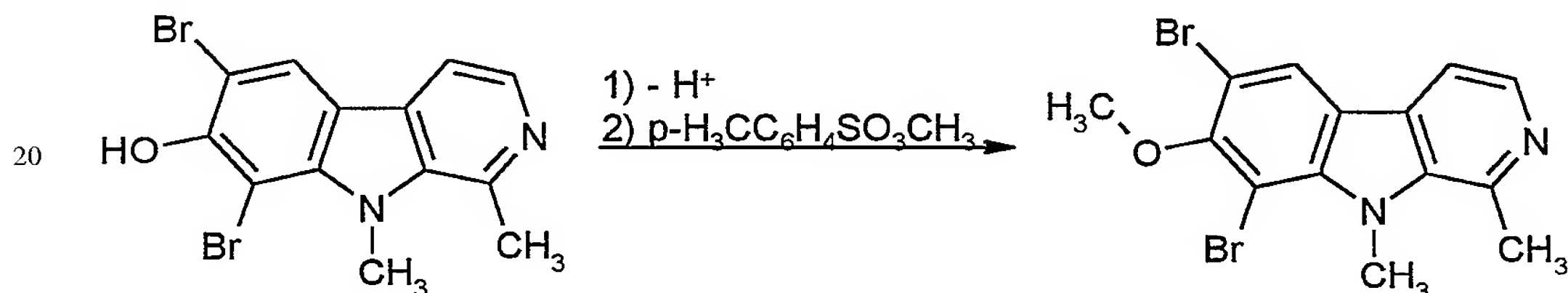
Verwendet man beispielsweise 7-Methoxycarbonylmethoxy-9-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-9H-pyrido[3,4-b]indol und Schwefeltetrafluorid als Ausgangsstoffe, so kann der Reaktionsablauf des erfindungsgemäßen Verfahrens (E) durch das folgende Formelschema wiedergegeben werden:



Verwendet man beispielsweise 1-Brom-7-cyclopropylmethoxy-9-ethyl-9H-pyrido-[3,4-b]indol als Ausgangsstoff und Nitriersäure als Reagenz, so kann der Reaktionsablauf des erfindungsgemäßen Verfahrens (F) durch das folgende Formelschema wiedergegeben werden:



Verwendet man beispielsweise 6,8-Dibrom-7-hydroxy-1-methyl-9H-pyrido[3,4-b]indol und Methyltosylat als Ausgangsstoffe, so kann der Reaktionsablauf des erfindungsgemäßen Verfahrens (G) durch das folgende Formelschema wiedergegeben werden:



Die zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens (A) benötigten β -Carbolinderivate der Formel (I-c) sind eine Teilmenge der erfindungsgemäß verwendbaren Verbindungen der allgemeinen Formel (I). Als solche sind diese teilweise bekannt und nach bekannten Methoden oder nach den Verfahren (A) bis (G) oder analog zu diesen herstellbar.

Die weiter zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens (A) benötigten Halogenide sind durch die Formel (II) allgemein definiert. In dieser Formel hat R^{2-2} vorzugsweise die Bedeutung, die mit Ausnahme von Wasserstoff für R^{2-1} im Zusammenhang mit der Beschreibung der β -Carbolinderivate der Formel (I-a) als bevorzugt genannt wurden. X steht vorzugsweise für Chlor oder Brom.

Die Halogenide der Formel (II) sind teilweise kommerziell erhältlich, bekannt oder nach bekannten Methoden der Organischen Chemie darstellbar.

Die zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens (B) benötigten β -Carbolinderivate der Formel (I-e) sind eine Teilmenge der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I-a) und lassen sich beispielsweise nach den Verfahren (A) bis (G) herstellen.

Die zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens (C) benötigten β -Carbolinderivate der Formel (I-g) sind eine Teilmenge der erfindungsgemäß verwendbaren Verbindungen der allgemeinen Formel (I). Als solche sind diese teilweise bekannt und nach bekannten Methoden oder nach den Verfahren (A), (B) oder (G) oder analog zu diesen herstellbar.

Die gegebenenfalls zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens (C) benötigten Halogenide sind durch die Formel (III) allgemein definiert. In dieser Formel steht R^{10} vorzugsweise für C_1 - C_5 -Alkyl, C_3 - C_8 -Cycloalkylmethyl oder gegebenenfalls im Kern einfach oder mehrfach durch Halogen, Cyano, gegebenenfalls durch Fluor oder Chlor substituiertes C_1 - C_4 -Alkyl oder C_1 - C_4 -Alkoxy, durch Nitro, Amino, C_1 - C_4 -Alkylamino oder Di-(C_1 - C_4 -alkyl)-amino substituiertes Benzyl. X' steht vorzugsweise für Chlor oder Brom. Alternativ werden als Elektrophil vorzugsweise gegebenenfalls durch Methyl substituierte C_3 - C_8 -Cycloalkanone oder gegebenenfalls im Kern einfach oder mehrfach durch Halogen, Cyano, gegebenenfalls durch Fluor oder Chlor substituiertes C_1 - C_4 -Alkyl oder C_1 - C_4 -Alkoxy, durch Nitro, Amino, C_1 - C_4 -Alkylamino oder Di-(C_1 - C_4 -alkyl)-amino substituierte Benzaldehyde oder gegebenenfalls einfach bis dreifach unabhängig voneinander durch Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, Nitro oder Di-(C_1 - C_4 -alkyl)-amino substituierte Benzamide eingesetzt.

Die Halogenide der Formel (III), sowie o.a. Cycloalkanone, Benzaldehyde und Benzamide sind teilweise kommerziell erhältlich, bekannt oder nach bekannten Methoden der Organischen Chemie darstellbar.

Die zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens (D) benötigten Tetrahydro- β -carbolinderivate sind durch die Formel (IV) allgemein definiert. In dieser Formel haben R^{1-1} , R^{2-1} , R^{4-1} und R^{5-1} vorzugsweise diejenigen Bedeutungen, die bereits im Zusammenhang mit der Beschreibung der β -Carbolinderivate der Formel (I-a) als bevorzugt genannt wurden. Die Tetrahydro- β -carbolinderivate der Formel (IV) sind neu.

Tetrahydro- β -Carbolinderivate der Formel (IV) sind teilweise bekannt (GB-P 88413 zitiert in C.A. 64: 15890d; Heterocycles 27, 140 (1988); Chem. Heterocycl. Compd (Engl. Transl.) 5, 749 (1969); DE-OS 23 57 320 zitiert in C.A. 81: 91954; US-P 4,088,647; DE-OS 23 53 996 zitiert in C.A. 83: 97251) oder lassen sich nach bekannten Methoden insbesondere analog zu 1-Oxo-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido[3,4-b]indol [vgl. Z. Naturforsch., Teil B 37 762 (1982)] aus bekannten Verbindungen herstellen.

Die zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens (E) benötigten β -Carbolinderivate der Formel (I-h) sind eine Teilmenge der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I-a) und lassen sich beispielsweise nach dem Verfahren (D) herstellen.

Die zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens (F) benötigten β -Carbolinderivate der Formel (I-i-a) sind eine Teilmenge der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I-a) und lassen sich beispielsweise nach dem Verfahren (E) herstellen.

Die zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens (G) benötigten β -Carbolinderivate der Formel (I-k) sind

eine Teilmenge der erfindungsgemäß verwendbaren Verbindungen der allgemeinen Formel (I). Als solche sind diese teilweise bekannt und nach bekannten Methoden oder analog den Verfahren (A) bis (F) herstellbar.

Die weiter zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens (G) benötigten Elektrophile sind durch die Formel (V) allgemein definiert. In dieser Formel hat R^{1-1} vorzugsweise die Bedeutung, die im Zusammenhang mit der Beschreibung der β -Carbolinderivate der Formel (I-a) als bevorzugt genannt wurden. Die Abgangsgruppe X'' steht beispielsweise für Chlor, Brom, Iod, oder Sulfonsäureester wie z. B. Methansulfonyloxy, Toluolsulfonyloxy, vorzugsweise für Chlor, Brom oder Iod. Weiterhin steht Formel (V) auch für Schwefelsäureester wie Dimethyl- oder Diethylsulfat.

Die Verbindungen der Formel (V) sind teilweise kommerziell erhältlich, bekannt oder nach bekannten Methoden der Organischen Chemie darstellbar.

Als Verdünnungsmittel zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens (A) kommen bestimmte organische Lösungsmittel und Mischungen davon in Betracht. Beispielfhaft seien genannt: aliphatische, alicyclische oder aromatische Kohlenwasserstoffe, wie beispielsweise Petrolether, Hexan, Heptan, Cyclohexan, Methylcyclohexan, Benzol, Toluol, Xylol oder Decalin; Ether, wie Diethyl-, Diisopropyl-, Methylt-butyl-, Methyl-t-amylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, 1,2-Dimethoxyethan, 1,2-Diethoxyethan, Diethylenglykoldimethylether oder Anisol; Amide, wie Formamid, N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, N-Methylformanilid, N-Methylpyrrolidon oder Hexamethylphosphorsäuretriamid; Sulfoxide, wie Dimethylsulfoxid; Sulfone, wie Sulfolan; Alkohole, wie Methanol, Ethanol, n- oder i-Propanol, n-, iso-, sek- oder tert-Butanol, Ethandiol, Propan-1,2-diol, Ethoxyethanol, Methoxyethanol, Diethylenglykolmonomethylether, Diethylenglykolmonoethylether.

Als Base zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens (A) kommen stärkere anorganische oder organische Basen in Frage. Hierzu gehören vorzugsweise Erdalkalimetall- oder Alkalimetallhydride, -amide, -alkoholate, wie beispielsweise Natriumhydrid, Natriumamid, Lithiumdiisopropylamid, Natrium-methylat, Natriumethylethylat, Kalium-tert.-butylat.

Die Reaktionstemperatur kann bei dem erfindungsgemäßen Verfahren (A) innerhalb eines größeren Bereiches variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man bei Temperaturen zwischen -20°C und $+150^{\circ}\text{C}$, bevorzugt zwischen 0°C und 100°C .

Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens (A) setzt man im allgemeinen das β -Carbolinderivat der Formel (I-c), die Base und das Halogenid der Formel (II) in ungefähr äquimolaren Mengen ein.

Das erfindungsgemäße Verfahren (B) bedient sich der allgemein bekannten elektrophilen aromatische Substitution. Die zur Durchführung des Verfahrens (B) benötigten elektrophilen Reagenzien generieren die jeweils benötigten Elektrophile. Für die Einführung von Halogen (Halogenierung) geeignet sind beispielsweise die Elemente selber oder Interhalogenverbindungen wie z. B. Bromchlorid. Für die Einführung einer Alkylcarbonylgruppe (Friedel-Crafts-Acylierung) geeignet sind beispielsweise die entsprechenden Carbonsäurehalogenide oder -anhydride. Für die Einführung einer Nitrogruppe (Nitrierung) geeignet sind beispielsweise Salpetersäure gegebenenfalls in Mischung mit Schwefelsäure (Nitriersäure).

Das erfindungsgemäße Verfahren (B) wird gegebenenfalls Gegenwart eines Verdünnungsmittel durchgeführt. Für die Halogenierung oder Acylierung kommen organische Lösungsmittel und beliebige Mischungen davon in Betracht. Beispielfhaft seien genannt: aliphatische oder alicyclische Kohlenwasserstoffe, wie beispielsweise Petrolether, Hexan, Heptan, Cyclohexan oder Methylcyclohexan; halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie beispielsweise Chlorbenzol, Dichlorbenzol, Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlormethan, Dichlor-, Trichlorethan oder Tetrachlorethylen; Ether, wie Diethyl-, Diisopropyl-, Methyl-t-butyl-, Methyl-t-amylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, 1,2-Dimethoxyethan, 1,2-Diethoxyethan, Diethylenglykoldimethylether oder Anisol; Nitrile, wie Acetonitril, Propionitril, n- oder i-Butyronitril oder Benzonitril; Sulfoxide, wie Dimethylsulfoxid; Sulfone, wie Sulfolan. Für die Halogenierung auch geeignet sind Alkohole wie beispielsweise Methanol oder Ethanol oder niedere aliphatische Carbonsäuren wie beispielsweise Ameisensäure oder Essigsäure. Für die Fluorierung besonders geeignet sind Wasser, Trifluoressigsäure oder Fluorchlorkohlenwasserstoffe wie beispielsweise Fluortrichlormethan. Für die Nitrierung geeignet und auch bevorzugt sind Wasser, die Nitriersäure selber, niedere Carbonsäuren wie z. B. Essigsäure und Acetanhydrid.

Für die Halogenierung oder Acylierung setzt man vorzugsweise einen Katalysator (Friedel-Crafts-Katalysator) ein. Als solcher geeignet sind Lewisäuren oder Stoffe die unter den Reaktionsbedingungen eine solche freisetzt. Beispielfhaft seien genannt: Aluminiumchlorid, -bromid, Zinkchlorid, -bromid, Eisen(III)-chlorid, -bromid, Zinn(IV)-chlorid, Bortrichlorid, -fluorid, Eisen, Zink.

Die Reaktionstemperatur kann bei dem erfindungsgemäßen Verfahren (B) innerhalb eines größeren Bereiches variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man bei Temperaturen zwischen -20°C und $+150^{\circ}\text{C}$, bevorzugt zwischen 0°C und 100°C . Bei einer Elementarfluorierung arbeitet man abweichend hiervon im allgemeinen bei -100°C bis 0°C . Bei der Nitrierung steuert man, wo möglich, mit der Reaktionstemperatur (neben der Säurekonzentration) auf bekannte Weise das Verhältnis Mono- zur Dinitrierung.

Bei der Durchführung der Halogenierung setzt man im allgemeinen pro Mol β -Carbolinderivat der Formel (I-e) ungefähr ein oder zwei Mol Halogen (Mono- oder Dihalogenierung) und 0,01 bis 0,5 Mol, vorzugsweise 0,02 bis 0,2 Mol Katalysator ein. Im Falle einer Elementarfluorierung verdünnt man das Fluorgas vorzugsweise mit einem inerten Gas wie z. B. Stickstoff oder Helium auf eine Konzentration von 0,1% bis 50%. Bei der Durchführung der Acylierung setzt man im allgemeinen pro Mol β -Carbolinderivat ungefähr 1 Mol Carbonsäurehalogenid oder -anhydrid und 1,0 bis 2 Mol, vorzugsweise 1,0 bis 1,5 Mol Katalysator ein. Bei der Durchführung der Nitrierung setzt man vorzugsweise soviel Nitriersäure ein, daß die Reaktionsmischung rührbar bleibt. Bevorzugt verwendet man ein Mischung aus conc. Salpetersäure (68%ig) und conc. Schwefelsäure (96%-ig) im Volumenverhältnis von 0,5 : 1 bis 1 : 2.

Als Metallierungsreagenz zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens (C) verwendet man beispielsweise Methyllithium, Butyllithium, Lithiumhydrid, Natriumhydrid.

Als Verdünnungsmittel zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens (C) kommen inerte organische Lösungsmittel und Mischungen davon in Betracht. Beispielfhaft seien genannt: aliphatische, alicyclische oder aromatische Kohlenwasserstoffe, wie beispielsweise Petrolether, Hexan, Heptan, Cyclohexan, Methylcyclohexan, Benzol, Toluol, Xylol

oder Decalin; Ether, wie Diethyl-, Diisopropyl-, Methyl-t-butyl-, Methyl-t-amylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, 1,2-Dimethoxyethan, 1,2-Diethoxyethan, Diethylenglykoldimethylether oder Anisol.

Die Reaktionstemperatur kann bei dem erfindungsgemäßen Verfahren (C) innerhalb eines größeren Bereiches variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man bei Temperaturen zwischen -78°C und $+100^{\circ}\text{C}$, bevorzugt zwischen -20°C und 50°C .

Bei der Durchführung der Halogenierung setzt man im allgemeinen pro Mol β -Carbolinderivat der Formel (I-g) ungefähr ein Mol, wenn $\text{R}^{2-1} = \text{H}$ ist, ein zusätzliches Mol Metallierungsreagenz und ungefähr ein Mol Elektrophil ein.

Als Katalysatoren für die Dehydrierung nach Verfahren (D) werden beispielsweise für Hydrierungen und Dehydrierungen geeignete allgemein bekannte heterogene Metallkatalysatoren wie beispielsweise Raney-Nickel, Palladium auf Kohle oder Platinoxid eingesetzt.

Als Verdünnungsmittel zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens (D) kommen Wasser, organische Lösungsmittel und beliebige Mischungen davon in Betracht. Beispielhaft seien genannt: aliphatische, alicyclische oder aromatische Kohlenwasserstoffe, wie beispielsweise Petrolether, Hexan, Heptan, Cyclohexan, Methylcyclohexan, Benzol, Toluol, Xylol oder Decalin; Ether, wie Methyl-t-butyl-, Methyl-t-amylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, 1,2-Dimethoxyethan, 1,2-Diethoxyethan, Diethylenglykoldimethylether oder Anisol; Ester wie Methyl-, Ethyl- oder Butylacetat; Sulfoxide, wie Dimethylsulfoxid; Alkohole, wie Methanol, Ethanol, n- oder i-Propanol, n-, iso-, sek- oder tert.-Butanol, Ethandiol, Propan-1,2-diol, Ethoxyethanol, Methoxyethanol, Diethylenglykolmonomethylether, Diethylenglykolmonoethylether; Wasser.

Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens (D) werden im allgemeinen pro 1 Mol Tetrahydro- β -carbolinderivat 0,001 bis 0,2 Mol, vorzugsweise 0,01 bis 0,1 Mol Katalysator eingesetzt.

Die Reaktionstemperatur kann bei dem erfindungsgemäßen Verfahren (D) innerhalb eines größeren Bereiches variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man bei Temperaturen zwischen $+50^{\circ}\text{C}$ und $+200^{\circ}\text{C}$, bevorzugt bei $+80^{\circ}\text{C}$ bis $+150^{\circ}\text{C}$.

Als Halogenierungsreagenzien zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens (E) kommen in Betracht: Nichtmetallhalogenide wie beispielsweise Phosphortrichlorid, -bromid, -iodid oder Thionylchlorid; Nichtmetalloxyhalogenide wie beispielsweise Phosphoroxychlorid oder -bromid; Fluorierungsreagenzien wie beispielsweise Schwefeltetrafluorid, Dimethylaminoschwefeltrifluorid oder N,N-Diethyl-1,1,2,3,3,3-hexafluor-1-propanamin (Ishikawa Reagenz).

Das erfindungsgemäße Verfahren (E) wird gegebenenfalls Gegenwart eines Verdünnungsmittel durchgeführt. Hierfür kommen gegebenenfalls das jeweilige Nichtmetall(oxy)halogenid-Reagenz selber, organische Lösungsmittel und beliebige Mischungen davon in Betracht. Beispielhaft seien genannt: aliphatische, alicyclische oder aromatische Kohlenwasserstoffe, wie beispielsweise Petrolether, Hexan, Heptan, Cyclohexan, Methylcyclohexan, Benzol, Toluol, Xylol oder Decalin; halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie beispielsweise Chlorbenzol, Dichlorbenzol, Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlormethan, Dichlor-, Trichlorethan oder Tetrachlorethylen; Ether, wie Diethyl-, Diisopropyl-, Methyl-t-butyl-, Methyl-t-amylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, 1,2-Dimethoxyethan, 1,2-Diethoxyethan, Diethylenglykoldimethylether oder Anisol; Nitrile, wie Acetonitril, Propionitril, n- oder i-Butyronitril oder Benzonnitril; tertiäre Amide, wie N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon oder Hexamethylphosphorsäuretriamid; Sulfoxide, wie Dimethylsulfoxid; Sulfone, wie Sulfolan.

Das erfindungsgemäße Verfahren (E) wird gegebenenfalls Gegenwart eines Reaktionshilfsmittels durchgeführt. Hierzu gehören tertiäre Amine wie beispielsweise N,N-Dimethylanilin oder 4-Dimethylaminopyridin.

Die Reaktionstemperatur kann bei dem erfindungsgemäßen Verfahren (E) innerhalb eines größeren Bereiches variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man bei Temperaturen zwischen $+20^{\circ}\text{C}$ und $+150^{\circ}\text{C}$, bevorzugt bei $+30^{\circ}\text{C}$ bis $+100^{\circ}\text{C}$.

Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens (E) setzt man im allgemeinen pro Mol β -Carbolinderivat der Formel (I-h) mindestens 1 Mol, vorzugsweise 1 bis 5 Mol Reagenz und gegebenenfalls 0,01 bis 0,5 Mol, vorzugsweise 0,02 bis 0,2 Mol Reaktionshilfsmittel ein.

Die Hydrierung nach Verfahren (F) kann nach allgemein bekannten Verfahren entweder mit Alkalimetallen wie beispielsweise Natrium in flüssigem Ammoniak oder mit Wasserstoffgas in Gegenwart eines heterogenen Metallkatalysators wie beispielsweise Raney-Nickel, Palladium auf Kohle oder Platindioxid oder eines homogenen Katalysators wie beispielsweise Tris-(triphenylphosphonium)-rhodium(I)-chlorid oder mit komplexen Metallhydriden wie beispielsweise Natriumborant, Natriumcyanoborant oder Lithiumaluminiumhydrid durchgeführt werden. Die Wahl der Methode richtet sich nach der Selektivität, die auch von den übrigen Resten der β -Carbolinderivate der Formel (I-i-a) abhängt.

Das Verfahren (F) wird vorzugsweise in Gegenwart eines Verdünnungsmittels durchgeführt. Als solches kommen (Alkalimetall-Reduktion ausgenommen) Wasser, organische Lösungsmittel und beliebige Mischungen davon in Betracht. Beispielhaft seien genannt: aliphatische, alicyclische oder aromatische Kohlenwasserstoffe, wie beispielsweise Petrolether, Hexan, Heptan, Cyclohexan, Methylcyclohexan, Benzol, Toluol, Xylol oder Decalin; Ether, wie Diethyl-, Diisopropyl-, Methyl-t-butyl-, Methyl-t-amylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, 1,2-Dimethoxyethan, 1,2-Diethoxyethan, Diethylenglykoldimethylether oder Anisol; Ester wie Methyl-, Ethyl- oder Butylacetat; Sulfoxide, wie Dimethylsulfoxid; Alkohole, wie Methanol, Ethanol, n- oder i-Propanol, n-, iso-, sek- oder tert.-Butanol, Ethandiol, Propan-1,2-diol, Ethoxyethanol, Methoxyethanol, Diethylenglykolmonomethylether, Diethylenglykolmonoethylether; Wasser.

Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens (F) werden entweder pro Mol β -Carbolinderivat, gegebenenfalls nach Vorhydrierung des Katalysators, 1,0 bis 1,1 Mol Wasserstoffgas oder 1,0 bis 3,0 Wasserstoffäquivalent komplexes Metallhydrid eingesetzt.

Die Reaktionstemperatur kann bei dem erfindungsgemäßen Verfahren (F) innerhalb eines größeren Bereiches variiert werden. Im allgemeinen (Alkalimetall-Reduktion ausgenommen) arbeitet man bei Temperaturen zwischen -20°C und $+100^{\circ}\text{C}$, bevorzugt bei 0°C bis 80°C .

Als Verdünnungsmittel zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens (G) kommen die bei Verfahren (A) aufgelisteten Lösungsmittel in Betracht.

Als Base zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens (G) kommen die bei Verfahren (A) aufgelisteten Basen in Betracht.

Die Reaktionstemperatur kann bei dem erfindungsgemäßen Verfahren (A) innerhalb eines größeren Bereiches variiert

werden. Im allgemeinen arbeitet man bei Temperaturen zwischen -20°C und $+150^{\circ}\text{C}$, bevorzugt zwischen 0°C und 100°C .

Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens (G) setzt man im allgemeinen das β -Carbolinderivat der Formel (I-k), die Base und das Halogenid der Formel (IV) in ungefähr äquimolaren Mengen ein. Spezielle α -Carbolinderivate der Formel (I-a), in denen R^{1-1} und R^{1-2} für den gleichen Rest (Alkyl oder gegebenenfalls substituiertes Benzyl) steht, lassen sich vorteilhaft darstellen, indem man Verfahren (A) und (G) kombiniert und in einem Schritt ausführt. Man geht dazu von 1 Mol einer speziellen Verbindungen der Formel (I-k) (R^{1-1} ist hier bereits als Wasserstoff definiert) aus, in der R^{2-1} unabhängig von R^{3-1} für Wasserstoff steht, setzt diese mit ungefähr 2 Mol Base zum Dianion um und alkyliert darauf mit ungefähr 2 Mol betreffenden Elektrophiles der Formel (V).

Die Umsetzungen der erfindungsgemäßen Verfahren können bei Normaldruck oder unter erhöhtem Druck durchgeführt werden, vorzugsweise wird bei Normaldruck gearbeitet.

Die Aufarbeitung geschieht nach üblichen Methoden der Organischen Chemie. Die Endprodukte werden vorzugsweise durch Kristallisation, chromatographische Reinigung oder durch Entfernung der flüchtigen Bestandteile gegebenenfalls im Vakuum gereinigt.

Die Wirkung von Testsubstanzen auf die $\text{TNF}\alpha$ -Genexpression wurde an einer Maus-Makrophagenzelllinie (RAW264.7) überprüft, die das Luziferase-Reportergen unter der Kontrolle der genetischen Kontrollelemente des $\text{TNF}\alpha$ -Gens exprimiert.

Luziferase-Reportergenkonstrukt zur Bestimmung der TNF -Genexpression



Der humane TNF -Promotor (-1201 bis $+172$) wurde vor die Luziferase im pGL2-Basic-Vektor (Promega) kloniert. Die Down-Stream-Elemente ($6071-7070$) wurden hinter das Stop-Kodon der Luziferase kloniert. (Die Numerierung der genomischen Sequenz basiert auf Nedospasov 1986, Cold Spring Harb. Quant. Biol. 51, 611-624).

Außerdem wurde die Wirkung von Testsubstanzen auf die $\text{TNF}\alpha$ -Freisetzung aus humanen Blut-Monozyten untersucht.

Reportergen-Analyse

RAW 264.7-Zellen, die das Luziferase-Gen unter der Kontrolle der regulatorischen Sequenzen aus dem TNF -Gen exprimieren (siehe oben) wurden in DMEM mit 25 mM HEPES, 10% foetalem Kälberserum, Penicillin und Streptomycin in 5% CO_2 bei 37°C kultiviert. 20 000 Zellen/Vertiefung wurden in eine 96-Lochplatte ausgesät und 3 Tage kultiviert. Zu 100 μl Kulturmedium wurden 50 μl Testsubstanz und 50 μl LPS (400 ng/ml) zugegeben, und 3 Stunden später wurde die Luziferaseaktivität bestimmt: Die 200 μl Kulturmedium/ Vertiefung wurden abgesaugt und die Zellen wurden durch Zugabe von 25 μl Puffer lysiert (25 mM Tris-Phosphat (pH 7,8), 2 mM DTT, 10% Glycerol und 1% Triton-X100). Nach Zugabe von 50 μl Substrat-Puffer (2,5 mM ATP, 0,1 mM CoA, 10 mM Tricine, 14 mM MgSO_4 und 15 mM DTT, pH 7,8) wurde die Luziferaseaktivität in einem Luminometer gemessen.

Isolierung von humanen Blut-Monozyten

20 ml Heparin-Blut wurden mit 20 ml PBS. verdünnt und für 20 min zentrifugiert ($220 \times g$). Der Überstand wurde verworfen. Die abzentrifugierten Zellen wurden mit PBS auf ein Endvolumen von 30 ml verdünnt. 17 ml Ficoll Paque ($d = 1.077 \text{ g/ml}$, Pharmacia) wurden in ein 50 ml-Zentrifugenröhrchen pipettiert, und die Zellen wurden auf diesen Gradienten geschichtet. Die Proben wurden für 20 min bei $800 \times g$ zentrifugiert. Die Monozyten-reiche Fraktion wurde an der Grenzschicht abgenommen, mit 3 Volumen PBS verdünnt und für 5 min bei $300 \times g$ zentrifugiert. Der Überstand wurde verworfen. Die Zellen wurden in 10 ml Versen-Lösung (GIBCO) resuspendiert und für 5 min bei $300 \times g$ zentrifugiert. Anschließend wurden die Zellen in Kulturmedium resuspendiert (RPMI 1649 (GIBCO), 10% FCS, 25 mM HEPES, 50 W Penicillin und 50 $\mu\text{g/ml}$ Streptomycin). Die Zellen wurden in 96-Lochplatten ausgesät (250 000 Zellen/Vertiefung). Nach 2 Stunden wurden die Zellen, die nicht adhären waren, abgesaugt. 100 μl Kulturmedium, 50 μl Testsubstanz und 50 μl LPS (400 ng/ml) wurden pro Vertiefung hinzupipettiert. Die Zellen wurden über Nacht bei 37°C bei 5% CO_2 kultiviert. Der Überstand wurde abgenommen, und die $\text{TNF}\alpha$ -Konzentration wurde mit einem kommerziellen ELISA-Kit bestimmt.

Ergebnisse

Inhibition der TNF-Genexpression durch Harmin und seine Derivate im Luziferase-Reportergentest

5	Verbindung	IC ₅₀ (µM)
	Harmin	5
	Beispiel 4	9
	Beispiel 5	15
	Beispiel 7	5
10	Beispiel 8	15
	Beispiel 9	48
	Beispiel 10	16
	Beispiel 13	18
	Beispiel 15	13
15	Beispiel 30	15

Inhibition der TNF-Freisetzung aus humanen Monozyten durch Harmin

20	IC ₅₀ (μM)
Harmin	11

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) bzw. (I-a) bis (I-k) weisen anti-TNF- α -Wirkung auf.

Sie eignen sich daher zur Behandlung von TNF- α -abhängigen Krankheiten oder Symptomen, und zwar sowohl in der Human- als auch in der Tiermedizin. Als mögliche Indikationen können entzündliche Erkrankungen, insbesondere Arteriosklerose, rheumatische Arthritis, Restenose, Herzinsuffizienz, Herzinfarkt, Leberfibrose und Sepsis, genannt werden.

Zur vorliegenden Erfindung gehören pharmazeutische Zubereitungen, die neben nichttoxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen eine oder mehrere erfindungsgemäße Verbindungen enthalten oder die aus einem oder mehreren erfindungsgemäßen Wirkstoffen bestehen, sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

Der oder die Wirkstoffe können gegebenenfalls in einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffe auch in mikrokapselierter Form vorliegen.

Die therapeutisch wirksamen Verbindungen sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen vorzugsweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-%, der Gesamtmischung vorhanden sein.

Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer den erfindungsgemäßen Verbindungen auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

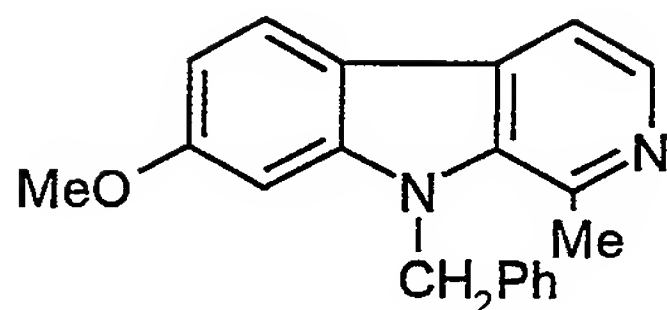
Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe in Gesamtmengen von etwa 0,5 bis etwa 500, vorzugsweise 5 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 1 bis etwa 80, insbesondere 3 bis 30 mg/kg Körpergewicht.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können zum Zweck der Erweiterung des Wirkungsspektrums und um eine Wirkungssteigerung zu erreichen auch mit geeigneten anderen Wirkstoffen kombiniert werden.

Die Herstellung und die Anwendung der erfindungsgemäßen Wirkstoffe gehen aus den nachfolgenden Beispielen hervor.

Herstellungsbeispiele

Beispiel 1



(Hier und im weiteren verwendete Abkürzungen: Me = Methyl; Ph = Phenyl).

Unter Stickstoff legt man 212 mg (1 mmol) 7-Methoxy-1-methyl-9H-pyrido[3,4-b]-indol (Harmin) in 6 ml abs. DMF vor. Dazu gibt man portionsweise bei 20°C 30 mg 80%iges Natriumhydrid zu, rührt bei 40°C bis zum Ende der Wasserstoffentwicklung und tropft dann 126 mg (1 mmol) Benzylchlorid in 2 ml abs. DMF zu. Anschließend wird 12 h bei 40°C nachgerührt. Die Reaktionslösung wird eingedampft und der Rückstand zwischen Wasser und Essigsäureethylester verteilt. Abtrennung der organischen Phase. Man trocknet über Natriumsulfat, dampft im Vakuum ein und erhält 314 mg Rohprodukt. Durch Chromatographie an 30 g Kieselgel mit Toluol : Aceton (10 : 1) als Laufmittel erhält man 242 mg (80% der Theorie) N-Benzyl-7-methoxy-1-methyl-pyrido[3,4-b]indol (lit.-bekannt).

Fp.: 137–139°C

¹H-WR (CDCl₃) δ[ppm]: 8,30 (d, 1H); 8,00 (d, 1H); 7,78 (d, 1H); 6,90 (d, d, 1H); 6,77 (d, 1H); 5,75 (s, 2H); 3,87 (s, 3H); 2,88 (s, 3H).

Beispiele 2 bis 19

5

Analog Beispiel 1 und den allgemeinen Angaben zur Herstellung wurden die in der nachfolgenden Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen der Formel I-1 erhalten.

10

15

20

25

30

35

40

45

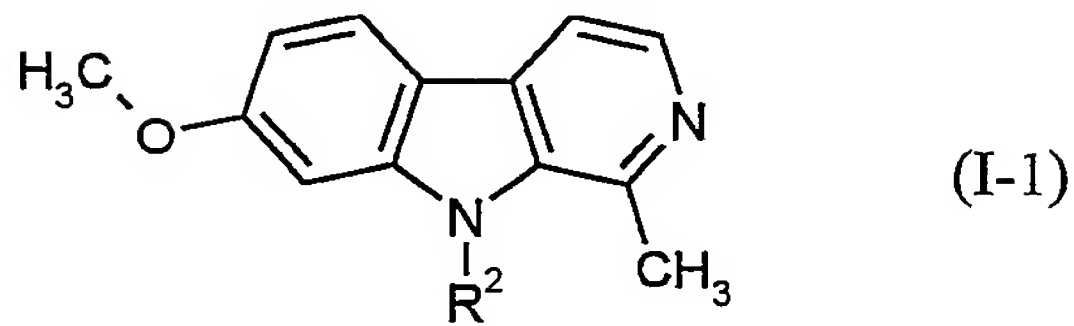
50

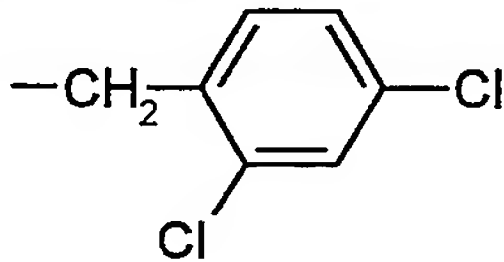
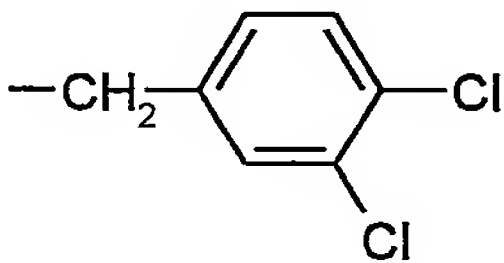
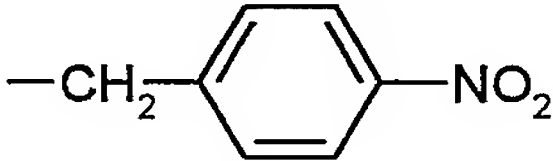
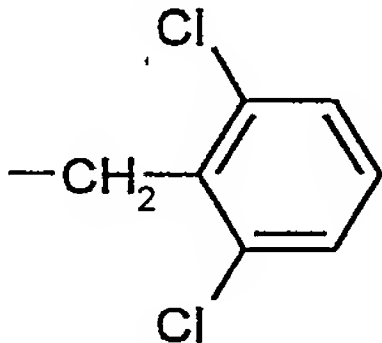
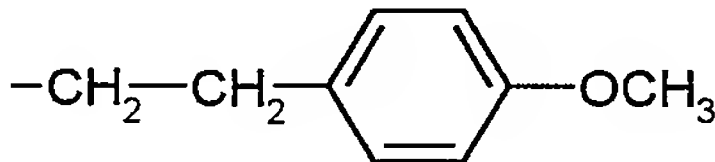
55

60

65

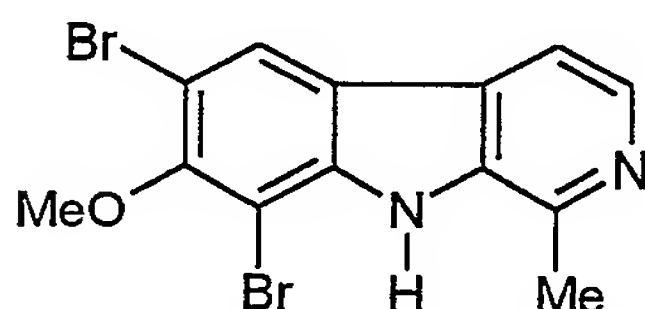
Tabelle 1



Bsp. Nr.	R ²	physikalische Daten: Fp. o. ¹ H-NMR (CDCl ₃): δ [ppm]	neu
2		146 - 149°C	x
3		140 - 142°C	x
4		264 - 266°C	x
5		213 - 215°C	x
6		115°C	x
7	CH ₂ CH ₂ Ph	107 - 109°C	x
8	CH ₃	152 - 154°C	-
9	C ₂ H ₅	102 - 104°C	
10	CH ₂ CN	156 - 159°C	x

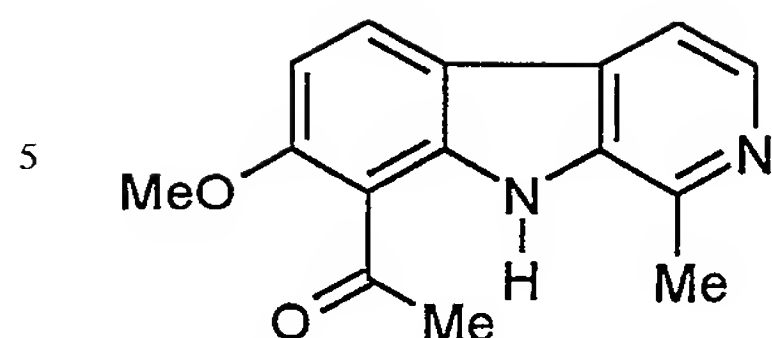
Bsp. Nr.	R ²	physikalische Daten: Fp. o. ¹ H-NMR (CDCl ₃): δ [ppm]	neu
11	SO ₂ CH ₃	176 - 178°C	x
12	CO-Ph	8,47 (d, 1H); 7,91 (d, 1H); 7,83 (d, 2H); 7,73 (m, 2H) 7,52 (t, 2H); 6,95 (d d, 1H); 6,82 (d, 1H); 3,71 (s, 3H); 2,38 (s, 3H)	x
13	CH ₂ OC ₂ H ₅	103 - 105°C	x
14	CH ₂ N(C ₂ H ₅)CO ₂ CH ₃	138 - 140°C	x
15	CH(CH ₃) ₂	141 - 143°C	
16	CH ₂ OCH ₂ C CH	151 - 152°C	x
17	CH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	136 - 138°C	x
18	CH ₂ CH(OC ₂ H ₅) ₂	8,09 (d, 1H); 8,00 (d, 1H); 7,82 (d, 1H); 7,07 (d, 1H); 6,89 (d, d, 1H); 4,65 (t, 2H) 3,94 (s, 3H); 3,64 (m, 4H) 3,01 (s, 3H); 0,96 (t, 6H) [CD ₃ OD]	x
19	CH ₂ CON(CH ₃) ₂	205°C	x

Beispiel 20



Unter Feuchtigkeitsausschluß legt man 212 mg 7-Methoxy-1-methyl-9H-pyrido[3,4-b]indol in 4 ml abs. Tetrachlorkohlenstoff vor. Dazu werden bei 0°C 10 mg Eisenspäne und 320 mg (2 mmol) Brom in 4 ml abs. Tetrachlorkohlenstoff zugetropft. Anschließend wird 20 h bei 50°C nachgerührt. Man neutralisiert bei 20°C mit 1 N Natronlauge und dampft im Vakuum ein. Der Rückstand wird in 20 ml Methylenchlorid aufgenommen, der Niederschlag abgesaugt (Harmin), die organische Phase mit halbkonzentrierter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man erhält 87 mg Rohprodukt. Durch Chromatographie an 30 g Kieselgel mit Toluol : EtOH (5 : 1) als Laufmittel erhält man 53 mg (13% der Theorie) 6,8-Dibrom-7-methoxy-1-methyl-9H-pyrido[3,4-b]indol als Öl. ¹H-NMR (CDCl₃) δ[ppm]: 8,66 (d, 1H); 7,63 (d, 1H); 4,00 (s, 3H); 2,85 (s, 3H).

Beispiel 21

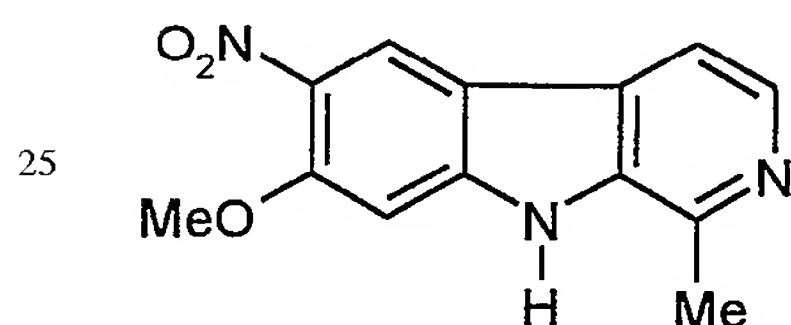


10 Unter Feuchtigkeitsausschluß legt man 160 mg (1,2 mmol) Aluminiumchlorid in 4 ml abs. 1,2-Dichlorethan vor. Dazu werden bei 20°C 78,5 mg (1 mmol) Acetylchlorid in 1 ml abs 1,2-Dichlorethan zugetropft und 212 mg (1 mmol) 7-Methoxy-1-methyl-9H-pyrido[3,4-b]indol zugegeben. Anschließend wird bei 20°C 2 h nachgerührt, über Nacht stehengelassen. Man gießt das Reaktionsgemisch auf 3 ml Eiswasser und stellt den pH mit Natriumhydrogencarbonat auf 8 ein. Die wäßrige Phase wird mit Ether extrahiert. Die organische Phase wird anschließend mit halbkonzentrierter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man erhält 180 mg Rohprodukt. Durch Chromatographie an 30 g Kieselgel mit Toluol EtOH (5 : 1) als Laufmittel erhält man 41 mg (16% der Theorie) 8-Acetyl-7-methoxy-1-methyl-9H-pyrido[3,4-b]indol als Öl.

15 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ[ppm]: 8,47 (d, 1H); 8,20 (d, 1H); 7,87 (d, 1H); 7,13 (d, 1H); 4,04 (s, 3H); 2,77 (s, 3H); 2,70 (s, 3H).

20

Beispiel 22

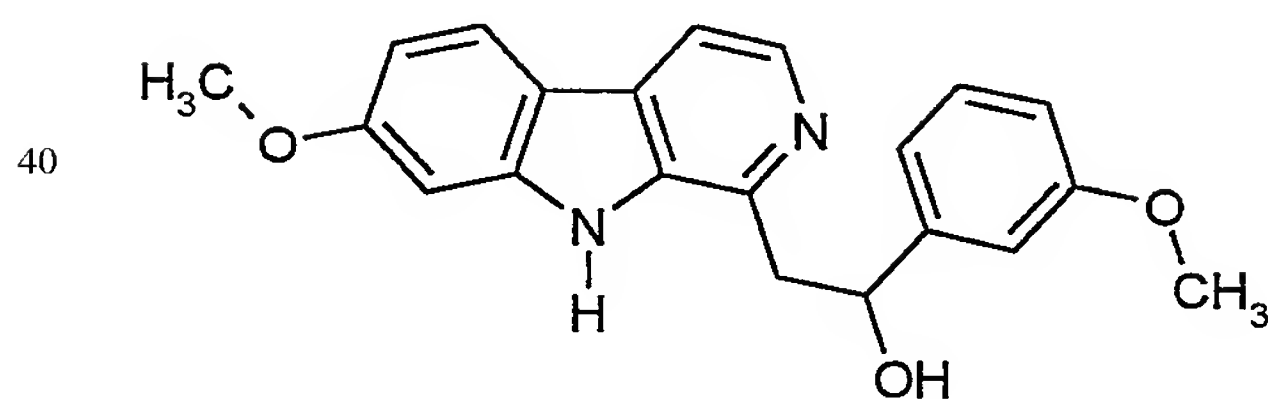


30 Unter Feuchtigkeitsausschluß legt man 212 mg (1 mmol) 7-Methoxy-1-methyl-9H-pyrido[3,4-b]indol vor. Dazu tropft man bei 5°C 0,5 ml Nitriersäure [68%ige HNO₃/conc. H₂SO₄ (1 : 1,2)]. Anschließend wird bei 5°C 2 h nachgerührt. Man gießt das Reaktionsgemisch auf 3 ml Eiswasser, saugt den Niederschlag ab, wäscht mit Wasser und trocknet im Vakuum. Man erhält 160 mg (62% der Theorie) 7-Methoxy-1-methyl-6-nitro-9H-pyrido[3,4-b]indol als Öl.

35 ¹H-NMR (CDCl₃) [ppm]: 8,97 (s, 1H); 8,27 (d, 1H); 8,10 (d, 1H); 7,20 (s, 1H); 4,03 (s, 3H); 2,80 (s, 3H).

35

Beispiel 23



45

50 Zu einer Lösung von 106 mg (0,5 mmol) 7-Methoxy-1-methyl-9H-pyrido[3,4-b]indol in 3 ml abs. Tetrahydrofuran gibt man unter Inertgas bei 25°C 650 µl (1 mmol) Butyllithiumlösung (1,6 M in Hexan). Man rührt 30 min und versetzt mit einer Lösung von 68 mg (0,5 mmol) 3-Methoxybenzaldehyd in 2,5 ml abs. Tetrahydrofuran. Wenn die Reaktion vollständig ist (DC-Kontrolle, 3 h), wird die Reaktionsmischung mit 0,2 ml Wasser in 2 ml Tetrahydrofuran verrührt, filtriert und im Vakuum eingedampft. Säulenchromatographie des Rückstands an Kieselgel (Eluent: Essigsäureethylester) liefert 150 mg (86% d.Th.) [2-Hydroxy-2-(3-methoxyphenyl)-ethyl]-7-methoxy-1-9H-pyrido[3,4-b]indol.

¹H-NMR (CDCl₃) δ[ppm]: 3,38 (d, 2H); 3,78 (s, 3H); 3,91 (s, 3H); 5,34 (t, 1H); 6,82 (dd, 1H); 6,91 (m, 2H); 7,05 (m, 2H); 7,27 (t, 1H); 7,76 (d, 1H); 7,96 (d, 1H); 8,33 (d, 1H); 8,43 (s, 1H).

55

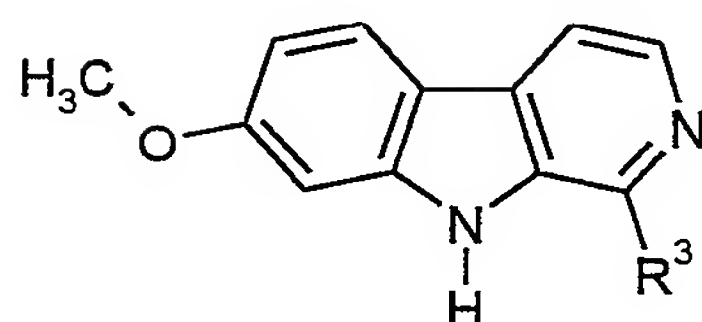
Beispiele 24 bis 28

Analog Beispiel 23 und den allgemeinen Angaben zur Herstellung wurden die in der nachfolgenden Tabelle 2 aufgeführten Verbindungen der Formel I-2 erhalten.

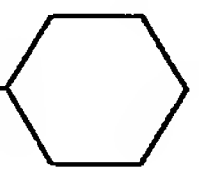
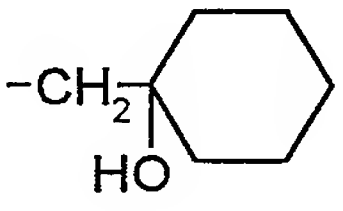
60

65

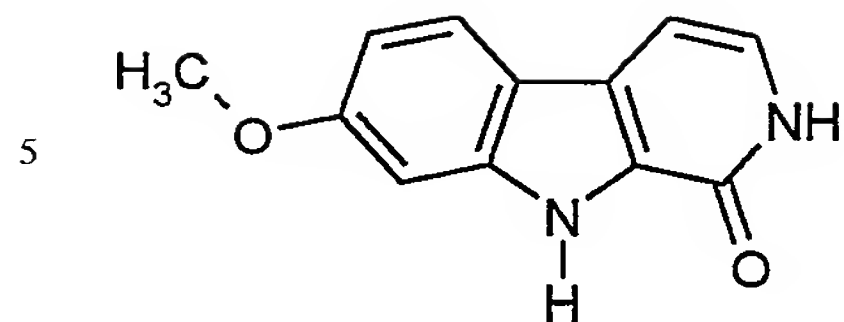
Tabelle 2



(I-2)

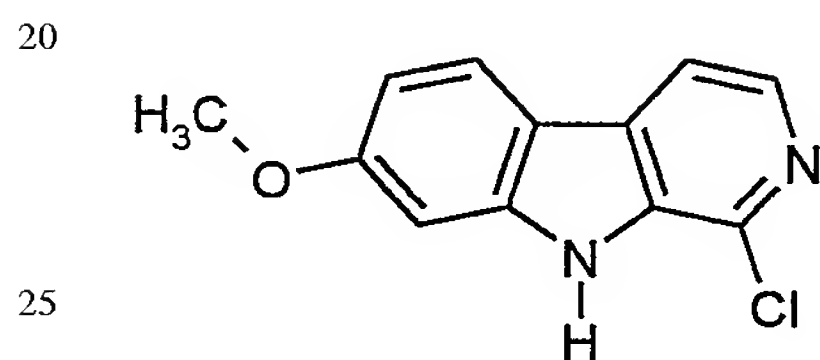
Bsp. Nr.	R^3	physikalische Daten: Fp. o. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): [ppm]	Aus- beute [%]	neu
24	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	1,04 (t, 3H); 1,94 (sext., 2H); 3,07 (t, 2H); 3,92 (s, 3H); 6,90 (dd, 1H); 6,97 (d, 1H); 7,71 (d, 1H); 7,97 (d, 1H); 8,29 (s, 1H); 8,36 (d, 1H)	58	
25	$\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{Ph}$	3,90 (s, 3H); 6,99 (dd, 1H); 7,34 (d, 1H); 7,62 (t, 2H); 7,77 (t, 1H); 7,92 (d, 2H); 8,24 (d, 1H); 8,39 (s, 2H); 12,20 (s, 1H) [DMSO- d_6]	77	x
26	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$	3,22 (t, 2H); 3,38 (t, 2H); 3,90 (s, 3H); 6,80 (d, 1H); 6,88 (dd, 1H); 7,25 (m, 5H); 7,62 (s, 1H); 7,72 (d, 1H); 7,94 (d, 1H); 8,39 (d, 1H)	84	-
27	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 	1,00 (m, 2H); 1,22 (m, 3H); 1,39 (m, 1H); 1,75 (m, 7H); 3,07 (m, 2H); 3,92 (s, 3H); 6,90 (dd, 1H); 6,98 (d, 1H); 7,70 (d, 1H); 7,96 (d, 1H); 8,16 (s, 1H); 8,35 (d, 1H)	70	x
28	$-\text{CH}_2-$ 	1,35 (m, 2H); 1,57 (m, 8H); 3,26 (s, 2H); 3,90 (s, 3H); 6,89 (dd, 1H); 6,96 (d, 1H); 7,73 (d, 1H); 7,96 (d, 1H); 8,32 (d, 1H); 9,11 (s, 1H)	77	-

Beispiel 29



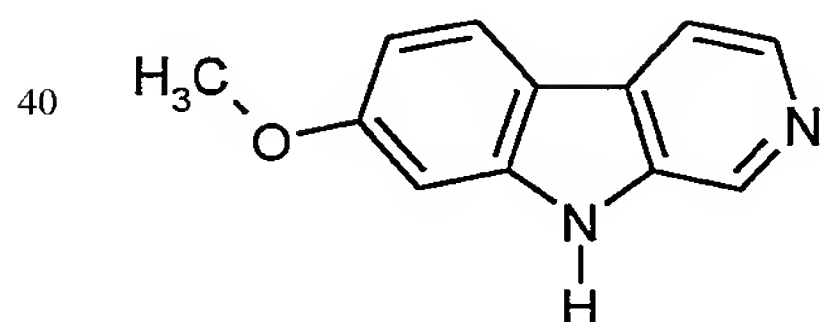
10 211 mg (0,98 mmol) 1-Oxo-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido[3,4-b]indol [vgl. z. B. Z. Naturforsch., Teil B 37, 762 (1982)] werden unter Erhitzen in 10 ml Xylol gelöst. Man gibt zu der heißen Lösung 62 mg Pd/Aktivkohle (10%) und erhitzt das Gemisch 1 h unter Rückfluß. Beim Abkühlen schlägt sich das Produkt auf dem Katalysator nieder. Man dekantiert das Lösungsmittel und extrahiert den Rückstand mehrmals mit siedendem Ethanol. Die vereinigten Ethanolextrakte werden im Vakuum eingedampft; Ausbeute: 194 mg (93% d.Th.) 1-Oxo-7-methoxy-1,2-dihydro-9H-pyrido[3,4-b]indol (lit.-bekannt).
 15 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ[ppm]: 3,83 (s, 3H); 6,80 (dd, 1H); 6,90 (d, 1H); 6,94 (d, 1H); 7,05 (dd, 1H); 7,88 (d, 1H); 11,28 (s, 1H); 11,79 (s, 1H).

Beispiel 30



119 mg (0,56 mmol) 1-Oxo-7-methoxy-1,2-dihydro-9H-pyrido[3,4-b]indol werden in 3 ml Phosphoroxychlorid suspendiert und mit 10 mg (0,08 mmol) N,N-Dimethylanilin versetzt. Der Ansatz wird 24 h unter Rückfluß erhitzt. Dann wird die Lösung auf Eis gegossen und mit Natriumcarbonat neutralisiert. Man extrahiert mit Essigsäureethylester, trocknet die vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat und dampft im Vakuum ein. Säulenchromatographie des Rückstands an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/Essigsäureethylester 1 : 2) liefert 96 mg (75% d.Th.) 1-Chlor-7-methoxy-9H-pyrido[3,4-b]indol.
 30 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ[ppm]: 3,89 (s, 3H); 6,92 (dd, 1H); 7,07 (d, 1H); 8,04 (d, 1H); 8,10 (d, 1H); 8,14 (d, 1H); 11,83 (s, 1H).
 35

Beispiel 31



74 mg (0,32 mmol) 1-Chlor-7-methoxy-9H-pyrido[3,4-b]indol werden in 30 ml Ethanol und 30 µl (0,22 mmol) Triethylamin über 18 mg Pd/Aktivkohle (10%) bei 3 bar und 25°C hydriert. Nach 4 h wird filtriert und der Filtrerrückstand mehrmals mit Ethanol extrahiert. Die vereinigten organische Phasen werden im Vakuum eingedampft und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (Eluent: Dichlormethan/Methanol 95 : 5) gereinigt; Ausbeute: 22 mg (35% d.Th.) 7-Methoxy-9H-pyrido[3,4-b]indol (Norharmin, lit.-bekannt).
 50 ¹H-NMR (CDCl₃) δ[ppm]: 3,92 (s, 3H); 6,92 (dd, 1H); 6,97 (d, 1H); 7,86 (d, 1H); 7,99 (d, 1H); 8,40 (s, 1H); 8,42 (d, 1H); 8,85 (s, 1H).

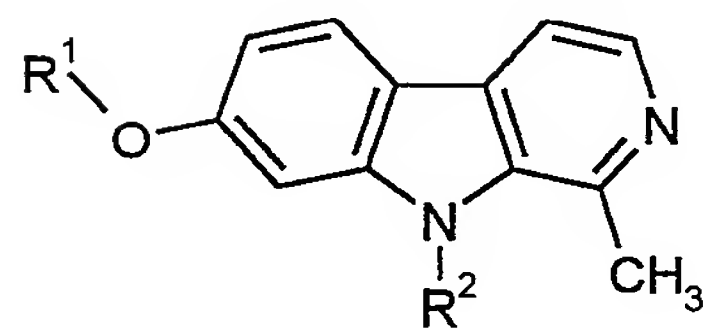
Beispiele 32 bis 39

Allgemeine Vorschrift für die O-Alkylierung von Harmol

Man legt 102 mg (3,4 mmol) Natriumhydrid (80%-ig in Öl) in 3 ml DMF vor, rührt 20 min bei Raumtemperatur und gibt hierzu 4,00 g (1,7 mmol) 7-Hydroxy-1-methyl-9H-pyrido[3,4-b]indol-Hydrochlorid, das zuvor aus dem Dihydrat durch Trocknung im Hochvakuum bei 130°C gewonnen wurde. Es wird 20 min bei 40 bis 50°C gerührt und darauf werden 1,7 mmol Alkylhalogenid (R¹-X") hinzugegeben 1,5 h bei 50°C reagieren gelassen. Zur Aufarbeitung verrührt man mit Wasser und extrahiert dreimal mit Tertiärbutylmethylether (MTBE). Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde durch säulenchromatographisch an Kieselgel (Eluent: Dichlormethan/Methanol 95 : 5) gereinigt. Dabei konnte in manchen Fällen auch das O- und N-Bisalkylierungsprodukt erhalten werden (Bsp. 33/34, 36/37) isoliert werden.
 65

Die auf diese Weise hergestellten Verbindungen der Formel (I-3) sind in der nachfolgenden Tabelle 3 aufgeführt.

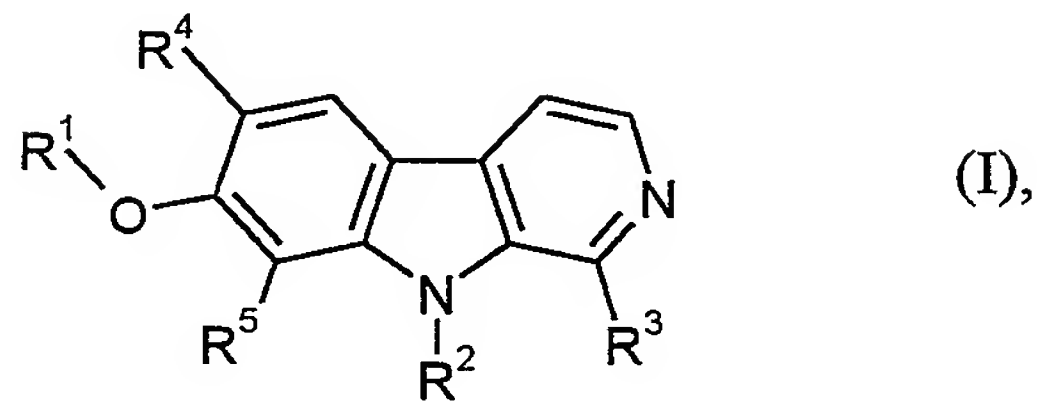
Tabelle 3



Bsp. Nr.	R ¹	R ²	X''	physikalische Daten: MS: m/z	neu
32	CH(CH ₃) ₂	H	I	240, 198	-
33	CH ₂ Ph	H	Br	288	-
34	CH ₂ Ph	CH ₂ Ph	Br	378	x
35		H	Br	284, 198	x
36	CH ₂ COOC ₂ H ₅	H	Br	284, 197	x
37	CH ₂ COOC ₂ H ₅	CH ₂ COOC ₂ H ₅	Br	370, 297	x
38		H	Cl	309	x
39		H	Cl	338	x

Patentansprüche

1. Verwendung von β -Carbolinderivaten der Formel (I)



in welcher
R¹ für Wasserstoff; Alkyl oder -CH₂-R⁶ steht, wobei
R⁶ für Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, für Alkoxycarbonyl oder gegebenenfalls durch Alkyl substituiertes Alkylenaminocarbonyl (=cyclisches Aminocarbonyl), dessen Alkylenkette durch ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom unterbrochen sein kann, steht,
R² für Wasserstoff; Alkyl, -CH₂-R⁷, gegebenenfalls substituiertes Benzoyl oder für -S(O)_nR⁸ steht, wobei
R⁷ für Cyano, Dialkoxymethyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder Phenylalkyl, für Alkoxy, Alkinyloxy, Alkoxycarbonyl, Dialkylaminocarbonyl oder N-Alkyl-N-alkoxycarbonylamino steht,

R⁸ für Alkyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl steht und

n für 1 oder 2 steht,

R³ für Wasserstoff; Halogen, Hydroxy, Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Benzoylcarbonyl oder für -CH₂-R⁹ steht, wobei

R⁹ für gegebenenfalls durch Methyl substituiertes 1-Hydroxycycloalkyl, für Cycloalkylmethyl, gegebenenfalls im Kern substituiertes Benzyl oder α -Hydroxybenzyl steht,

R⁴ für Wasserstoff; Halogen oder Nitro steht und

R⁵ für Wasserstoff; Halogen, Nitro oder Alkylcarbonyl steht,

sowie von deren Salzen zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von TNF- α (Tumor Necrosis Factor α) abhängigen Krankheiten.

2. Verwendung von β -Carbolinderivaten der Formel (I) gemäß Anspruch 1, in welcher

R¹ für Wasserstoff; C₁-C₂₀-Alkyl oder -CH₂-R⁶ steht,

R² für Wasserstoff; C₁-C₈-Alkyl, -CH₂-R⁷, gegebenenfalls einfach oder mehrfach durch Halogen, Cyano, gegebenenfalls durch Fluor oder Chlor substituiertes C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkoxy, durch Nitro, Amino, C₁-C₄-Alkylamino oder Di-(C₁-C₄-alkyl)-amino substituiertes Benzoyl oder für -S(O)_nR⁸ steht,

R³ für Wasserstoff; Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, gegebenenfalls einfach bis dreifach unabhängig voneinander durch Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, Nitro oder Di-(C₁-C₄-alkyl)-amino substituiertes Benzoylcarbonyl oder für -CH₂-R⁹ steht,

R⁴ für Wasserstoff; Fluor, Chlor, Brom, Iod oder Nitro steht,

R⁵ für Wasserstoff; Fluor, Chlor, Brom, Iod, Nitro oder C₁-C₄-Alkylcarbonyl steht,

R⁶ für C₃-C₇-Cydoalkyl, gegebenenfalls einfach oder mehrfach durch Halogen, Cyano, gegebenenfalls durch Fluor oder Chlor substituiertes C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkoxy, durch Nitro, Amino, C₁-C₄-Alkylamino oder Di-(C₁-C₄-alkyl)-amino substituiertes Phenyl, für C₁-C₄-Alkoxycarbonyl oder gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkyl substituiertes Alkylenaminocarbonyl (=cyclisches Aminocarbonyl) mit 2 bis 7 Ringgliedern, dessen Alkylenkette durch ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom unterbrochen sein kann, steht,

R⁷ für Cyano, Di-(C₁-C₄-alkoxy)-methyl, gegebenenfalls im Kern einfach oder mehrfach durch Halogen, Cyano, gegebenenfalls durch Fluor oder Chlor substituiertes C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkoxy, durch Nitro, Amino, C₁-C₄-Alkylamino oder Di-(C₁-C₄-alkyl)-amino substituiertes Phenyl oder Phenyl-C₁-C₄-alkyl, für C₁-C₆-Alkoxy, C₂-C₆-Alkinyloxy, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, Di-(C₁-C₄-alkyl)-aminocarbonyl oder N-C₁-C₄-Alkyl-N-C₁-C₄-alkoxy-carbonylamino steht,

R⁸ für C₁-C₄-Alkyl oder gegebenenfalls einfach oder zweifach durch Fluor, Chlor, C₁-C₄-Alkyl oder Nitro substituiertes Phenyl steht,

R⁹ für gegebenenfalls durch Methyl substituiertes 1-Hydroxy-C₃-C₈-cycloalkyl, für C₃-C₈-Cycloalkylmethyl, gegebenenfalls im Kern einfach oder mehrfach durch Halogen, Cyano, gegebenenfalls durch Fluor oder Chlor substituiertes C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkoxy, durch Nitro, Amino, C₁-C₄-Alkylamino oder Di-(C₁-C₄-alkyl)-amino substituiertes Benzyl oder -Hydroxybenzyl steht und

n für 1 oder 2 steht.

3. Verwendung von β -Carbolinderivaten der Formel (I) gemäß Anspruch 1, in welcher

R¹ für Wasserstoff; C₁-C₁₂-Alkyl oder -CH₂-R⁶ steht,

R² für Wasserstoff; C₁-C₆-Alkyl, -CH₂-R⁷, gegebenenfalls einfach bis dreifach durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, gegebenenfalls durch Fluor oder Chlor substituiertes C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkoxy, durch Nitro, Amino, C₁-C₄-Alkylamino oder Di-(C₁-C₄-alkyl)-amino substituiertes Benzoyl oder für S(O)_nR⁸ steht,

R³ für Wasserstoff; Fluor, Chlor, Brom, Iod, Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl, gegebenenfalls einfach bis dreifach unabhängig voneinander durch Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, Nitro oder Di-(C₁-C₄-alkyl)-amino substituiertes Benzoylcarbonyl oder für -CH₂-R⁹ steht,

R⁴ für Wasserstoff; Fluor, Chlor, Brom oder Nitro steht,

R⁵ für Wasserstoff; Fluor, Chlor, Brom, Nitro oder C₁-C₄-Alkylcarbonyl steht

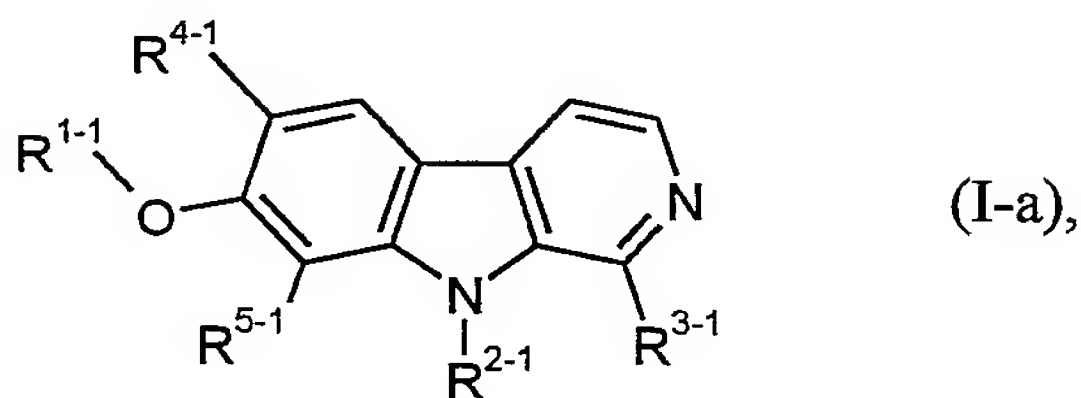
R⁶ für Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, gegebenenfalls einfach bis dreifach durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, Difluormethyl, Dichlormethyl, Trifluormethyl, Chlordifluormethyl, Trichlormethyl, 1,1,2,2-Tetrafluorethyl, 1,1,2-Trifluor-2-chlorethyl, Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, sec.-Butoxy, tert.-Butoxy, Trifluormethoxy, durch Nitro, Amino, Methylamino, Ethylamino, Isopropylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Dipropylamino, Dibutylamino substituiertes Phenyl, für Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, 1-Aziridinylcarbonyl, 1-Pyrrolidinylcarbonyl, 1-Piperidinylcarbonyl, Hexahydro-1-picolinylcarbonyl (alle drei Isomere), 1-Piperazinylcarbonyl, 4-Methyl-1-piperazinylcarbonyl, 4-Morpholinocarbonyl oder Tetraliydro-1,4-thiazin-4-ylcarbonyl steht,

R⁷ für Cyano, Di-(C₁-C₄-alkoxy)-methyl, gegebenenfalls im Kern einfach bis dreifach durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, gegebenenfalls durch Fluor oder Chlor substituiertes C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkoxy, durch Nitro, Amino, C₁-C₄-Alkylamino oder Di-(C₁-C₄-alkyl)-amino substituiertes Phenyl oder Phenyl-C₁-C₂-alkyl, für C₁-C₄-Alkoxy, C₃-C₅-Alkinyloxy, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, Di-(C₁-C₄-alkyl)-aminocarbonyl oder N-C₁-C₂-Alkyl-N-C₁-C₂-alkoxy-carbonylamino steht,

R⁸ für C₁-C₄-Alkyl oder gegebenenfalls einfach oder zweifach durch Fluor, Chlor, C₁-C₄-Alkyl oder Nitro substituiertes Phenyl steht,

R⁹ steht für gegebenenfalls einfach oder zweifach durch Methyl substituiertes 1-Hydroxy-C₃-C₆-cycloalkyl, für C₃-C₆-Cycloalkylmethyl, gegebenenfalls im Kern einfach bis dreifach durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, gegebenenfalls durch Fluor oder Chlor substituiertes C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkoxy, durch Nitro, Amino, C₁-C₄-Alkylamino oder Di-(C₁-C₄-alkyl)-amino substituiertes Benzyl oder α -Hydroxybenzyl steht, und

n für 1 oder 2 steht.

4. β -Carbolinderivate der Formel (I-a)

in welcher

[A] R^{1-1} für Alkyl oder $-\text{CH}_2\text{-R}^{6-1}$ steht, wobei R^{6-1} für Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, für Alkoxycarbonyl oder gegebenenfalls durch Alkyl substituiertes Alkylenaminocarbonyl (=cyclisches Aminocarbonyl), dessen Alkylenkette durch ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom unterbrochen sein kann, steht, R^{2-1} für $-\text{CH}_2\text{-R}^{7-1}$, gegebenenfalls substituiertes Benzoyl oder für $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^8$ steht, wobei R^{7-1} für Cyano, Dialkoxymethyl, einfach oder mehrfach durch Halogen, Cyano, gegebenenfalls durch Fluor oder Chlor substituiertes $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$ oder $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkoxy}$, durch Nitro, Amino, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkylamino}$ oder Di- $(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl})\text{-amino}$ substituiertes Phenyl, für gegebenenfalls substituiertes Phenylalkyl, für Alkoxy, Alkinyloxy, Alkoxycarbonyl, Dialkylaminocarbonyl oder N-Alkyl-N-alkoxycarbonylamino steht, R^8 für Alkyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl steht und n für 1 oder 2 steht, R^{3-1} für Wasserstoff; Halogen, Hydroxy, Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Benzoylcarbonyl oder für $-\text{CH}_2\text{-R}^{9-1}$ steht, wobei R^{9-1} für gegebenenfalls durch Methyl substituiertes 1-Hydroxycycloalkyl, für Cycloalkylmethyl, gegebenenfalls im Kern substituiertes Benzyl oder α -Hydroxybenzyl steht, R^{4-1} für Wasserstoff; Halogen oder Nitro steht und R^{5-1} für Wasserstoff; Halogen oder Alkylcarbonyl steht,

oder in welcher

[B] R^{1-1} für $-\text{CH}_2\text{-R}^{6-1}$ steht, wobei R^{6-1} für Cycloalkyl, substituiertes Phenyl, für Alkoxycarbonyl oder gegebenenfalls durch Alkyl substituiertes Alkylenaminocarbonyl (=cyclisches Aminocarbonyl), dessen Alkylenkette durch ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom unterbrochen sein kann, steht, R^{2-1} für Wasserstoff; Alkyl oder Benzyl steht, R^{3-1} für Wasserstoff; Halogen, Hydroxy, Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Benzoylcarbonyl oder für $-\text{CH}_2\text{-R}^{9-1}$ steht, wobei R^{9-1} für gegebenenfalls durch Methyl substituiertes 1-Hydroxycycloalkyl, für Cycloalkylmethyl gegebenenfalls im Kern substituiertes Benzyl oder α -Hydroxybenzyl steht, R^{4-1} für Wasserstoff; Halogen oder Nitro steht und R^{5-1} für Wasserstoff; Halogen oder Alkylcarbonyl steht,

oder in welcher

[C] R^{1-1} für Alkyl oder Benzyl steht, R^{2-1} für Wasserstoff; Alkyl oder Benzyl steht, R^{3-1} für Halogen, gegebenenfalls substituiertes Benzoylcarbonyl oder für $-\text{CH}_2\text{-R}^{9-1}$ steht, wobei R^{9-1} für Cycloalkylmethyl, im Kern substituiertes Benzyl oder gegebenenfalls substituiertes α -Hydroxybenzyl steht, R^{4-1} für Wasserstoff; Halogen oder Nitro steht und R^{5-1} für Wasserstoff; Halogen oder Alkylcarbonyl steht

und deren Salze.

5. β -Carbolinderivate der Formel (I-a) gemäß Anspruch 4, in welcher[A] R^{1-1} für $\text{C}_1\text{-C}_{20}\text{-Alkyl}$ oder $-\text{CH}_2\text{-R}^{6-1}$ steht, wobei R^{6-1} für $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-Cydoalkyl}$, gegebenenfalls einfach oder mehrfach durch Halogen, Cyano, gegebenenfalls durch Fluor oder Chlor substituiertes $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$ oder $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkoxy}$, durch Nitro, Amino, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkylamino}$ oder Di- $(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl})\text{-amino}$ substituiertes Phenyl, für $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkoxycarbonyl}$ oder gegebenenfalls durch $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$ substituiertes Alkylenaminocarbonyl (=cyclisches Aminocarbonyl) mit 2 bis 7 Ringgliedern, dessen Alkylenkette durch ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom unterbrochen sein kann, steht, R^{2-1} für $-\text{CH}_2\text{-R}^{7-1}$, gegebenenfalls einfach bis dreifach durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, gegebenenfalls durch Fluor oder Chlor substituiertes $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$ oder $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkoxy}$, durch Nitro, Amino, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkylamino}$ oder Di- $(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl})\text{-amino}$ substituiertes Benzoyl oder für $\text{S}(\text{O})_n\text{R}^8$ steht, wobei R^{7-1} für Cyano, Di- $(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkoxy})\text{-methyl}$, Phenyl- $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl}$, im Kern einfach oder mehrfach durch Halogen, Cyano, gegebenenfalls durch Fluor oder Chlor substituiertes $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$ oder $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkoxy}$, durch Nitro, Amino, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkylamino}$ oder Di- $(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl})\text{-amino}$ substituiertes Phenyl oder Phenyl- $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl}$, für $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkinyloxy}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkoxycarbonyl}$, Di- $(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl})\text{-aminocarbonyl}$ oder N- $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl-N-C}_1\text{-C}_4\text{-alkoxycarbonylamino}$ steht, R^8 für $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$ oder gegebenenfalls einfach oder zweifach durch Fluor, Chlor, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$ oder Nitro substituiertes Phenyl steht und n für 1 oder 2 steht, R^{3-1} für Wasserstoff; Halogen, Hydroxy, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, gegebenenfalls einfach bis dreifach unabhängig vonein-

ander durch Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, Nitro oder Di-(C₁-C₄-alkyl)-amino substituiertes Benzoylcarbonyl oder für -CH₂-R⁹⁻¹ steht, wobei

R⁹⁻¹ für gegebenenfalls durch Methyl substituiertes 1-Hydroxy-C₃-C₈-cycloalkyl, für C₃-C₈-Cycloalkylmethyl, gegebenenfalls im Kern einfach oder mehrfach durch Halogen, Cyano, gegebenenfalls durch Fluor oder Chlor substituiertes C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkoxy, durch Nitro, Amino, C₁-C₄-Alkylamino oder Di-(C₁-C₄-alkyl)-amino substituiertes Benzyl oder α-Hydroxybenzyl steht,

R⁴⁻¹ für Wasserstoff; Fluor, Chlor, Brom, Iod oder Nitro steht und

R⁵⁻¹ für Wasserstoff; Fluor, Chlor, Brom, Iod oder C₁-C₄-Alkylcarbonyl steht,

oder in welcher

[B] R¹⁻¹ für -CH₂-R⁶⁻¹ steht, wobei

R⁶⁻¹ für C₃-C₇-Cycloalkyl, einfach oder mehrfach durch Halogen, Cyano, gegebenenfalls durch Fluor oder Chlor substituiertes C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkoxy, durch Nitro, Amino, C₁-C₄-Alkylamino oder Di-(C₁-C₄-alkyl)-amino substituiertes Phenyl, für C₁-C₄-Alkoxycarbonyl oder gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkyl substituiertes Alkylenaminocarbonyl (=cyclisches Aminocarbonyl) mit 2 bis 7 Ringgliedern, dessen Alkylenkette durch ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom unterbrochen sein kann, steht,

R²⁻¹ für Wasserstoff; C₁-C₈-Alkyl oder Benzyl steht,

R³⁻¹ für Wasserstoff; Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, gegebenenfalls einfach bis dreifach unabhängig voneinander durch Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, Nitro oder Di-(C₁-C₄-alkyl)-amino substituiertes Benzoylcarbonyl oder für -CH₂-R⁹⁻¹ steht, wobei

R⁹⁻¹ für gegebenenfalls durch Methyl substituiertes 1-Hydroxy-C₃-C₈-cycloalkyl, für C₃-C₈-Cycloalkylmethyl, gegebenenfalls im Kern einfach oder mehrfach durch Halogen, Cyano, gegebenenfalls durch Fluor oder Chlor substituiertes C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkoxy, durch Nitro, Amino, C₁-C₄-Alkylamino oder Di-(C₁-C₄-alkyl)-amino substituiertes Benzyl oder α-Hydroxybenzyl steht,

R⁴⁻¹ für Wasserstoff; Fluor, Chlor, Brom, Iod oder Nitro steht und

R⁵⁻¹ für Wasserstoff; Fluor, Chlor, Brom, Iod oder C₁-C₄-Alkylcarbonyl steht,

oder in welcher

[C] R¹⁻¹ für C₁-C₂₀-Alkyl oder Benzyl steht,

R²⁻¹ für Wasserstoff; C₁-C₈-Alkyl oder Benzyl steht,

R³⁻¹ für Halogen, gegebenenfalls einfach bis dreifach unabhängig voneinander durch Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, Nitro oder Di-(C₁-C₄-alkyl)-amino substituiertes Benzoylcarbonyl oder für -CH₂-R⁹⁻¹ steht, wobei

R⁹⁻¹ für C₃-C₈-Cycloalkylmethyl, α-Hydroxybenzyl, im Kern einfach oder mehrfach durch Halogen, Cyano, gegebenenfalls durch Fluor oder Chlor substituiertes C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkoxy, durch Nitro, Amino, C₁-C₄-Alkylamino oder Di-(C₁-C₄-alkyl)-amino substituiertes Benzyl oder α-Hydroxybenzyl steht,

R⁴⁻¹ für Wasserstoff; Fluor, Chlor, Brom, Iod oder Nitro steht und

R⁵⁻¹ für Wasserstoff; Fluor, Chlor, Brom, Iod oder C₁-C₄-Alkylcarbonyl steht,

und deren Salze.

6. β-Carbolinderivate der Formel (I-a) gemäß Anspruch 4, in welcher

[A] R¹⁻¹ für C₁-C₁₂-Alkyl oder -CH₂-R⁶⁻¹ steht, wobei

R⁶⁻¹ für Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, gegebenenfalls einfach bis dreifach durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, Difluormethyl, Dichlormethyl, Trifluormethyl, Chlordifluormethyl, Trichlormethyl, 1,1,2,2-Tetrafluorethyl, 1,1,2-Trifluor-2-chlorethyl, Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, sec.-Butoxy, tert.-Butoxy, Trifluormethoxy, durch Nitro, Amino, Methylamino, Ethylamino, Isopropylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Diisopropylamino, Dibutylamino substituiertes Phenyl, für Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, 1-Aziridinylcarbonyl, 1-Pyrrolidinylcarbonyl, 1-Piperidinylcarbonyl, Hexahydro-1-picolinylcarbonyl (alle drei Isomere), 1-Piperazinylcarbonyl, 4-Methyl-1-piperazinylcarbonyl, 4-Morpholinocarbonyl oder Tetrahydro-1,4-thiazin-4-ylcarbonyl steht,

R²⁻¹ für -CH₂-R⁷⁻¹, gegebenenfalls einfach bis dreifach durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, gegebenenfalls durch Fluor oder Chlor substituiertes C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkoxy, durch Nitro, Amino, C₁-C₄-Alkylamino oder Di-(C₁-C₄-alkyl)-amino substituiertes Benzoyl oder für -S(O)_nR⁸ steht, wobei

R⁷⁻¹ für Cyano, Di-(C₁-C₄-alkoxy)-methyl, Phenyl-C₁-C₂-alkyl, im Kern einfach bis dreifach durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, gegebenenfalls durch Fluor oder Chlor substituiertes C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkoxy, durch Nitro, Amino, C₁-C₄-Alkylamino oder Di-(C₁-C₄-alkyl)-amino substituiertes Phenyl oder Phenyl-C₁-C₂-alkyl, für C₁-C₄-Alkoxy, C₃-C-Alkinyloxy, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, Di-(C₁-C₄-alkyl)-aminocarbonyl oder N-C₁-C₂-Alkyl-N-C₁-C₂-alkoxy-carbonylamino steht,

R⁸ für C₁-C₄-Alkyl oder gegebenenfalls einfach oder zweifach durch Fluor, Chlor, C₁-C₄-Alkyl oder Nitro substituiertes Phenyl steht und

n für 1 oder 2 steht,

R³⁻¹ für Wasserstoff; Fluor, Chlor, Brom, Iod, Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl, gegebenenfalls einfach bis dreifach unabhängig voneinander durch Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, Nitro oder Di-(C₁-C₄-alkyl)-amino substituiertes Benzoylcarbonyl oder für -CH₂-R⁹⁻¹ steht, wobei

R⁹⁻¹ für gegebenenfalls einfach oder zweifach durch Methyl substituiertes 1-Hydroxy-C₃-C₆-cycloalkyl, für C₃-C₆-Cycloalkylmethyl, gegebenenfalls im Kern einfach bis dreifach durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, gegebenenfalls durch Fluor oder Chlor substituiertes C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkoxy, durch Nitro, Amino, C₁-C₄-Alkylamino oder Di-(C₁-C₄-alkyl)-amino substituiertes Benzyl oder α-Hydroxybenzyl steht,

R⁴⁻¹ für Wasserstoff; Fluor, Chlor, Brom oder Nitro steht und

R⁵⁻¹ für Wasserstoff; Fluor, Chlor, Brom oder C₁-C₄-Alkylcarbonyl steht,

oder in welcher

[B] R^{1-1} für $-\text{CH}_2\text{-R}^{6-1}$ steht, wobei

R^{6-1} für Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, einfach bis dreifach durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, Difluormethyl, Dichlormethyl, Trifluormethyl, Chlordifluormethyl, Trichlormethyl, 1,1,2,2-Tetrafluorethyl, 1,1,2-Trifluor-2-chlorethyl, Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, sec.-Butoxy, tert.-Butoxy, Trifluormethoxy, durch Nitro, Amino, Methylamino, Ethylamino, Isopropylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Dipropylamino, Dibutylamino substituiertes Phenyl, für Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, 1-Aziridinylcarbonyl, 1-Pyrrolidinylcarbonyl, 1-Piperidinylcarbonyl, Hexahydro-1-picolinylcarbonyl (alle drei Isomere), 1-Piperazinylcarbonyl, 4-Methyl-1-piperazinylcarbonyl, 4-Morpholinocarbonyl oder Tetrahydro-1,4-thiazin-4-ylcarbonyl steht, 5

R^{2-1} für Wasserstoff; $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ oder Benzyl steht,

R^{3-1} für Wasserstoff; Fluor, Chlor, Brom, Iod, Hydroxy, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$, gegebenenfalls einfach bis dreifach unabhängig voneinander durch Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, Nitro oder Di- $(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl})\text{-amino}$ substituiertes Benzoylcarbonyl oder für $-\text{CH}_2\text{-R}^{9-1}$ steht, wobei 15

R^{9-1} für gegebenenfalls einfach oder zweifach durch Methyl substituiertes 1-Hydroxy- $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-cycloalkyl}$, für $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-Cycloalkylmethyl}$, gegebenenfalls im Kern einfach bis dreifach durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, gegebenenfalls durch Fluor oder Chlor substituiertes $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$ oder $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkoxy}$, durch Nitro, Amino, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkylamino}$ oder Di- $(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl})\text{-amino}$ substituiertes Benzyl oder $\alpha\text{-Hydroxybenzyl}$ steht, 20

R^{4-1} für Wasserstoff; Fluor, Chlor, Brom oder Nitro steht und

R^{5-1} für Wasserstoff; Fluor, Chlor, Brom oder $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkylcarbonyl}$ steht,

oder in welcher

[C] R^{1-1} für $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-Alkyl}$ oder Benzyl steht,

R^{2-1} für Wasserstoff; $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ oder Benzyl steht,

R^{3-1} für Fluor, Chlor, Brom, Iod, gegebenenfalls einfach bis dreifach unabhängig voneinander durch Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, Nitro oder Di- $(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl})\text{-amino}$ substituiertes Benzoylcarbonyl oder für $-\text{CH}_2\text{-R}^{9-1}$ steht, wobei 25

R^{9-1} $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-Cycloalkylmethyl}$, $\alpha\text{-Hydroxybenzyl}$, im Kern einfach bis dreifach durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, gegebenenfalls durch Fluor oder Chlor substituiertes $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$ oder $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkoxy}$, durch Nitro, Amino, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkylamino}$ oder Di- $(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl})\text{-amino}$ substituiertes Phenyl oder Phenyl- $\text{C}_1\text{-C}_2\text{-alkyl}$, für $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkoxy}$, $\text{C}_3\text{-C-Alkinyloxy}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkoxy carbonyl}$, Di- $(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl})\text{-aminocarbonyl}$ oder N- $\text{C}_1\text{-C}_2\text{-Alkyl-N-C}_1\text{-C}_2\text{-alkoxy carbonyl amino}$, Benzyl oder $\alpha\text{-Hydroxybenzyl}$ steht, 30

R^{4-1} für Wasserstoff; Fluor, Chlor, Brom oder Nitro steht und

R^{5-1} für Wasserstoff; Fluor, Chlor, Brom oder $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkylcarbonyl}$ steht

und deren Salze. 35

7. Arzneimittel enthaltend ein oder mehrere $\beta\text{-Carbolinderivate}$ gemäß Anspruch 4.

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -